
ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



Г.М.Савельева, М.В.Федорова

П.А.Клименко, Л.Г.Сичинава

ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



МОСКВА „МЕДИЦИНА“ 1991

ПРЕДИСЛОВИЕ

В связи с необходимостью снижения перинатальной заболеваемости и смертности во всех развитых странах мира была создана новая отрасль медицины — перинатология, призванная изучать физиологию и патологию плода в ante- и интранатальном периодах, а также новорожденных первой недели жизни.

На основании результатов многих исследований доказано, что здоровье новорожденного в значительной степени определяется течением антенатального периода. Патология плода в период онтогенеза нередко усугубляется в процессе родов и может в последующем привести к нарушению развития ребенка как в раннем неонатальном, так и в более отдаленном периоде. В настоящее время установлено, что наиболее частой причиной нарушений состояния плода во время беременности является плацентарная недостаточность.

Плацентарная недостаточность служит основной причиной внутриутробной гипоксии, задержки роста и развития плода, поэтому очень важно во время беременности правильно оценить функцию плаценты и провести адекватную терапию ее недостаточности с целью пролонгирования беременности до срока, с которого возможно выхаживание ребенка. Плацентарная недостаточность, как правило, проявляется снижением маточно-фетоплацентарного кровообращения. К настоящему времени в различных областях медицины достигнуты определенные успехи в лечении периферического кровообращения. В акушерской практике эта проблема еще до конца не решена.

В монографии наряду с обобщением данных литературы систематизированы результаты многолетних исследований авторов и представлены сведения о патофизиологии плацентарной недостаточности, а также патоморфологии плаценты с учетом состояния плода и новорожденного, приведены данные о диагностике плацентарной недостаточности, об определении возможности ее развития, физиологии плацентарного кровообращения. На основании результатов экспериментально-клинических исследований разработана оптимальная методика лечения плацентарной недостаточности. Показано, что проведение комплексной терапии, способствующей нормализации маточно-плацентарного кровообращения, позволяет уменьшить число детей, у которых отмечается внутриутробная задержка роста, и повысить адаптационные возможности новорожденных.

Монография основана на результатах многолетних клини-

ческих исследований, проведенных авторами. С целью выяснения эпидемиологии плацентарной недостаточности и установления частоты ее возникновения при различных акушерских ситуациях проведена серия популяционных исследований в Москворецком районе Москвы. Проведен анализ 1600 карт развития беременности, завершившейся родами либо выкидышами (ранними и поздними) в 1986 г. Изучено течение беременности, родов, раннего неонатального периода у 300 женщин, наблюдавшихся в родильном доме № 23 г. Москвы с 1980 по 1987 г. в связи с плацентарной недостаточностью или при подозрении на эту патологию. Помимо этого, в работе использованы результаты более 1000 клинических наблюдений за течением беременности и исходом родов при острой и хронической гипоксии плода.

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета II МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова (зав. кафедрой — акад. АМН СССР, проф. Г. М. Савельева) при участии старших научных сотрудников лаборатории гормональных методов исследования (зав. — проф. Ю. А. Князев) В. А. Беспаловой и лаборатории фармакологии гемостаза (зав. — проф. В. С. Ефимов) В. Л. Гришина; группы математиков, руководимой акад. АН СССР И. М. Гельфандом (зав. сектором математических методов в биологии межфакультетской проблемной научно-исследовательской лаборатории им. А. Н. Белозерского МГУ), кандидатами физико-математических наук Ю. Б. Котовым, С. Ю. Лукашенко и А. В. Алексеевским.

Вопросы, освещенные в монографии, имеют большое научное и практическое значение. Авторы надеются, что монография поможет практическим врачам добиться снижения перинатальной, ранней детской заболеваемости и смертности и будут весьма признательны за критические замечания и пожелания.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение функций плаценты — одна из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. В последние годы принято говорить о «плацентарной недостаточности», или «фетоплацентарной недостаточности». Эти понятия еще не имеют определенного клинического содержания. В то же время они включены в Международную статистическую классификацию болезней, травм и причин смерти в качестве одного из основных диагнозов патологии плода и новорожденного.

Плацентарную недостаточность нельзя отождествлять с теми морфологическими изменениями в плаценте, которые наблюдаются при осложненном течении беременности и экстрагенитальных заболеваниях, не учитывая компенсаторно-приспособительные реакции в системе мать — плацента — плод. Эти реакции развиваются не только на тканевом, но также на клеточном и субклеточном уровнях, являясь следствием циркуляторных расстройств и изменений микроциркуляции.

Недостаточность плаценты следует понимать как снижение ее способности поддерживать адекватный обмен между организмами матери и плода. При этом нарушаются транспортная, трофическая, эндокринная, метаболическая и другие важнейшие функции плаценты. В связи с особенностями структуры плаценты, состоящей из материнской (маточно-плацентарной) и плодовой (плодово-плацентарной) частей, эту патологию правильнее называть «плацентарная недостаточность», поскольку при этом существует взаимообусловленность изменений в различных отделах плаценты.

Плацентарная недостаточность — это клинический синдром, отражающий патологическое состояние материнского организма. Она может привести к замедлению развития и роста плода, его внутриутробной гипотрофии в результате нарушения питательной (трофической) функции плаценты и внутриутробной гипоксии плода, обусловленной изменением газообмена в плаценте. При этом вначале нарушается трофика, а затем и дыхание плода. Часто патология плода имеет сочетанный характер. При изучении последствий плацентарной недостаточности выявлены нарушения адаптации новорожденного и дальнейшего развития ребенка, а также высокая частота поражения центральной нервной системы у этих детей (до 30%) [Вихляева Е. М., 1986; Ritchie J. W. K., McClure B. G., 1985].

Нередко плацентарную недостаточность отождествляют с синдромом задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) или внутриутробной гипотрофией, поскольку отсутствуют ее другие четкие клинические проявления. В связи с этим сведения о частоте плацентарной недостаточности отсутствуют. Изучение исхода беременностей и родов по материалам женских консультаций одного из районов Москвы показало, что частота рождения детей с признаками врожденной гипотрофии (10-й перцентиль и ниже) составляет 4,1% и зависит от многих факторов, включая осложнения во время беременности и экстрагенитальные заболевания, явившиеся причиной нарушений функции плаценты (основная патология).

Следует отметить, что процессы, происходящие в плаценте, сопровождаются определенными изменениями в организме матери и плода. Некоторые из них имеют специфический характер и зависят от основной патологии. К ним относятся особенности роста и созревания плаценты, состояние сосудов маточно-плацентарной и фетоплацентарной систем и кровообращения в них, развитие компенсаторных механизмов. Наряду с этим существуют неспецифические признаки плацентарной недостаточности. Речь идет об изменениях реологических и коагуляционных свойств крови, некоторых морфологических структур плаценты, синтеза гормонов и др. Однако эти параметры плацентарной недостаточности изучены неполно, особенно это касается ранних проявлений синдрома.

В зависимости от того, в каких структурных единицах возникают патологические процессы, различают три формы плацентарной недостаточности: 1) гемодинамическую, проявляющуюся в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах; 2) плацентарно-мембранную, характеризующуюся снижением способности плацентарной мембраны к транспорту метаболитов; 3) клеточно-паренхиматозную, связанную с нарушением клеточной активности трофобласта и плаценты. В клинике редко удается выявить изолированное нарушение одной из указанных выше структур плаценты, поскольку они тесно связаны между собой, и нарушение одной из них неизбежно влечет за собой изменения в других звеньях.

Причинами плацентарной недостаточности могут быть эндогенные и экзогенные факторы. К первым относятся нарушения формирования плацент. При этом первично может развиваться сосудистая и ферментативная недостаточность, обусловленная нарушениями гормональной функции яичников, изменениями в миометрии и эндометрии, влиянием курения и других вредных факторов окружающей среды, а также заболеваниями женщины, особенно в ранние сроки беременности. Экзогенные факторы, как правило, приводят к нарушениям маточно-плацентарного кровообращения. Они проявляются в: 1) изменениях маточного кровотока в связи с уменьшением притока крови к плаценте в результате гипотензии у матери (гипотензия бере-

менных, синдром сдавления нижней полой вены), спазма маточных сосудов (гипертензия) или затруднения венозного оттока (длительные сокращения матки, отечный синдром); 2) возникновении инфарктов, отслойки части плаценты, ее отека; 3) нарушениях капиллярного кровотока в ворсинах хориона (нарушение созревания ворсин, внутриутробное инфицирование, действие тератогенных факторов); 4) изменениях реологических и коагуляционных свойств крови матери и плода.

Степень и характер влияния патологических состояний беременной на плаценту и плод зависят от многих факторов: срока беременности, длительности воздействия, состояния компенсаторно-приспособительных механизмов в системе мать—плацента—плод. В клинической практике иногда трудно выделить определенную форму плацентарной недостаточности и определить степень компенсации поврежденной плаценты. В практической деятельности целесообразно пользоваться классификацией нарушений функций плаценты, предложенной М. В. Федоровой и Е. П. Калашниковой (1986). В соответствии с данной классификацией выделяют первичную плацентарную недостаточность, возникшую до 16 нед беременности, и вторичную, развивающуюся в более поздние сроки. Выделение этих двух основных форм обусловлено тем, что клиника, методы диагностики, профилактики и терапии в большей степени зависят от срока гестации, чем от специфики повреждающего фактора.

Первичная недостаточность плаценты возникает в период имплантации, раннего эмбриогенеза и плацентации под влиянием разнообразных факторов (генетические, эндокринные, инфекционные и т. д.), действующих на гаметы родителей, зиготу, бластоцисту, формирующуюся плаценту и половой аппарат женщины в целом. Большое значение в развитии первичной плацентарной недостаточности имеет ферментативная недостаточность децидуальной ткани (например, при гипофункции яичников), которая осуществляет трофику плодного яйца. Первичная плацентарная недостаточность проявляется анатомическими нарушениями строения, расположения и прикрепления плаценты, а также дефектами васкуляризации и нарушениями созревания хориона.

Вторичная плацентарная недостаточность развивается на фоне уже сформировавшейся плаценты под влиянием экзогенных факторов. Как правило, эта патология наблюдается во второй половине беременности.

Плацентарная недостаточность (первичная и вторичная) может иметь острое или хроническое течение. В связи с анатомо-физиологическими особенностями плаценты (отсутствие анастомозов между котиледонами) в развитии острой (вторичной) плацентарной недостаточности важную роль играет нарушение маточно-плацентарного кровообращения. Чаще всего острая плацентарная недостаточность возникает как следствие обширных инфарктов плаценты и преждевременной отслойки

нормально расположенной плаценты с образованием ретроплацентарной гематомы. В результате этого сравнительно быстро наступают гибель плода и прерывание беременности.

Хроническая плацентарная недостаточность — более частая патология: наблюдается приблизительно у каждой третьей беременной группы высокого риска перинатальной патологии. Перинатальная смертность в этой группе достигает 60%. Хроническая плацентарная недостаточность может развиваться сравнительно рано (в начале второй половины беременности) и протекать длительно (от нескольких недель до нескольких месяцев). В патогенезе хронической плацентарной недостаточности большое значение имеют нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов в сочетании с циркуляторными расстройствами, инволютивно-дистрофическими изменениями и воспалением, связанными с заболеванием женщины во время беременности или обострением, прогрессированием и декомпенсацией хронического процесса.

В клинической практике важно также различать относительную и абсолютную плацентарную недостаточность, обусловленную состоянием компенсаторно-приспособительных механизмов, поскольку от этого во многом зависит эффективность лечения. При сохранности компенсаторных реакций в плаценте ее недостаточность чаще всего имеет относительный характер. В этих случаях беременность может закончиться своевременными родами жизнеспособным и здоровым ребенком. Однако возможна и задержка развития плода. При неблагоприятной акушерской ситуации такая форма плацентарной недостаточности способствует развитию гипоксии плода. Наиболее тяжелой формой является абсолютная недостаточность плаценты, свидетельствующая о ее декомпенсации. Эта форма патологии, как правило, сопровождается ЗВУР и гипоксией плода вплоть до его внутриутробной гибели. Беременность у таких женщин протекает на фоне угрожающего аборта или преждевременных родов.

В клинической практике наблюдаются все виды плацентарной недостаточности. Однако целесообразнее вместо относительной и абсолютной форм плацентарной недостаточности выделять декомпенсированную, субкомпенсированную и компенсированную формы, основываясь на степени отставания развития плода. В то же время следует отдавать себе отчет в сложности определения в процессе беременности степени внутриутробной гипотрофии плода и тем более выявления компенсированной плацентарной недостаточности, т. е. таких нарушений в плаценте, которые еще не отразились на состоянии плода, поскольку верифицировать эту патологию можно только после родов по изменениям в плаценте и соответственно показателей массы и роста плода гестационному возрасту. Чрезвычайно важным является изучение ранних признаков плацентарной недостаточности, а также определение групп риска в отношении ее развития.

ГЛАВА 1

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Плацента является провизорным органом, поскольку она формируется в процессе эмбриогенеза, роста и развития плода и заканчивает свое существование к концу родов. Плацента человека относится к гемохориальному типу, характеризующемуся наличием непосредственного контакта материнской крови и хориона, что способствует наиболее полному осуществлению сложных взаимоотношений между организмами матери и плода.

Многообразие функций плаценты тесно связано с ее структурой на разных этапах развития (имплантация, плацентация и фетализация плаценты). Строение плаценты изменяется в зависимости от потребностей растущего эмбриона и плода.

Важным для развития плаценты является предимплантационный период. В этом периоде секреторные клетки эндометрия приобретают высокую функциональную активность и происходит утолщение стенок спиральных артерий, образующих мощные «клубки» в спонгиозном и компактном слоях эндометрия. Таким образом, в предимплантационном периоде слизистая оболочка матки готова к имплантации, которая осуществляется на 5—6-й день после оплодотворения путем слияния трофобласта бластоцисты с эпителием эндометрия. Клетки стромы эндометрия (фиброциты), окружающие сосуды компактного слоя, увеличиваются в размерах и приобретают характерную удлиненную форму, превращаясь в молодые децидуальные клетки. Параллельно с этим продолжают изменяться в архитектонике и строении спиральных артерий. На 7-й день после оплодотворения они выпрямляются и некоторые из них достигают поверхности эндометрия, образуя надсосудистые островки. В этой зоне и происходит имплантация.

В течение последующих 2 сут бластоциста целиком погружается в слизистую оболочку матки (нидация). Этот процесс сопровождается пролиферацией трофобласта и превращением его в двухслойное образование, состоящее из цитотрофобласта и синцитиальных многоядерных элементов. На ранних стадиях имплантации трофобласт, не обладая выраженными цитолитическими свойствами, проникает между клетками поверхностного эпителия эндометрия, но не разрушает его. Гистологические свойства трофобласт приобретает в процессе контакта со слизистой оболочкой матки. Разрушение децидуальной оболочки происходит в результате аутолиза, обусловленного активной деятельностью лизосом маточного эпителия.

На 9-й день онтогенеза в трофобласте появляются мелкие полости (лакуны), в которые вследствие эрозии мелких сосудов и капилляров поступает кровь матери. Тяжи и перегородки трофобласта, разделяющие лакуны, называют первичными ворсинками. С их появлением бластоцисту именуют плодным пузырем.

К концу 2-й недели беременности (12—13-й день развития) со стороны хориона в первичные ворсины вырастает соединительная ткань, в результате чего образуются вторичные ворсины. Основу этих ворсин составляет соединительная ткань, а наружный покров образован трофобластом. Они распределяются по всей поверхности плодного яйца равномерно, но наибольшую длину имеют в области базальной части децидуальной оболочки.

С 3-й недели развития зародыша начинается период плацентации, который характеризуется васкуляризацией ворсин и превращением вторичных ворсин в третичные, содержащие сосуды. Процессу васкуляризации ворсин сопутствует снижение темпов роста и дифференцировки эпителия хориона.

Формирование плодовых сосудов плаценты происходит в процессе дифференциации ангиобластов уже у 10-дневного зародыша [Говорка Э., 1970]. На 13—15-й день после оплодотворения основным группам первичных ворсин хориона сопутствуют солидные тяжи ангиобластов, в формировании которых принимают участие цитотрофобласт и мезодерма, а позже — клетки колонн трофобласта. Образуются сосудистые зачатки, которые обладают способностью к самостоятельному росту; вскоре они превращаются в настоящие сосуды, имеющие просвет. Одновременные рост и созревание ангиобластических структур способствуют образованию сети, васкуляризирующей ворсины хориона.

К ворсинкам, обращенным к базальной части децидуальной оболочки, кровь доставляют не только сосуды, развивающиеся из ангиобластов, но также пупочные сосуды зародыша, растущие из аллантаиса. При соединении ветвей сосудов пуповины с местной сетью кровообращения устанавливается циркуляция эмбриональной крови в третичных ворсинках, что совпадает с началом сердечных сокращений зародыша (на 21-й день развития). Формирование плодово-плацентарного кровообращения является вторым важным этапом морфогенеза плаценты.

Превращение вторичных ворсин в третичные также является важнейшим критическим периодом в развитии эмбриона, поскольку от их васкуляризации зависит газообмен и транспорт питательных веществ в системе мать — плод. Этому превращению способствует активация инвазивных свойств цитотрофобласта, элементы которого в виде одноядерных или многоядерных клеток проникают в спонгиозный слой эндометрия и стенки сосудов матки. Вращание цитотрофобласта в стенку сосудов децидуальной оболочки приводит к вскрытию просвета спираль-

ных артерий, излитию крови между ворсинами и образованию межворсинчатого пространства, при этом внутренняя поверхность спиральных артерий оказывается выстланной клетками цитотрофобласта. Вскрытие спиральных артерий обычно происходит в конце 6-й недели беременности и обуславливает возникновение маточно-плацентарного кровообращения.

Следует отметить, что процессы имплантации и формирования плаценты зависят от уровня метаболизма в эндометрии (содержание в клетках эпителия гликогена, липидов, гликопротеидов, гликозаминогликанов, витамина С и др.) и активности ряда ферментов (кислая глицерофосфатаза, неспецифические эстеразы, дегидрогеназы янтарной и молочной кислот). Структурная организация плаценты (период плацентации) заканчивается к концу I триместра беременности. Однако к этому времени сформированы лишь основные структурные элементы плаценты и в морфофункциональном отношении она еще остается незрелой.

Второй триместр беременности характеризуется ростом и дифференцировкой русла кровообращения плода (фетализация плаценты), с которыми тесно связаны изменения стромы и трофобласта ветвистого хориона. В этом периоде онтогенеза рост плаценты опережает развитие плода. Это выражается в сближении материнского и плодового кровотоков, совершенствовании и увеличении поверхностных структур (синцитиотрофобласта).

С 22-й по 36-ю неделю беременности увеличение массы плаценты и плода происходит равномерно, и к 36-й неделе плацента достигает полной функциональной зрелости. В дальнейшем рост плода продолжается без выраженного увеличения массы плаценты, площади сечения капилляров ее плодовой части и объема межворсинчатого пространства. В конце беременности наступает так называемое физиологическое старение плаценты, сопровождающееся уменьшением площади ее обменной поверхности.

Знание этих закономерностей позволяет понять сущность плацентарной недостаточности и определить особенности терапии, исходя из важнейших патогенетических звеньев этой патологии.

1.1. ОСНОВНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ПЛАЦЕНТЫ

Плацента представляет собой образование, ограниченное двумя пластинами (хориальная и базальная), между которыми находятся ворсины хориона и межворсинчатое пространство. Основной структурно-функциональной единицей сформировавшейся плаценты является котиледон, образованный стволочной ворсиной и ее разветвлениями, несущими сосуды плода. Котиледоны отделены друг от друга неполными перегородками.

(септы), отходящими от базальной пластины. Основу их составляют децидуальные клетки, покрытые снаружи цитотрофобластом. К концу беременности децидуальных клеток в перегородках становится меньше и они в основном состоят из элементов цитотрофобласта и фибриноида. Фибриноидные массы достигают хориальной пластины. Основание котиледона закреплено на хориальной пластине, а его дистальный отдел, обращенный к эндометрию, якорными ворсинами соединяется с базальной децидуальной оболочкой. Со стороны межворсинчатого пространства децидуальная оболочка покрыта цитотрофобластом, между ними находится слой коагуляционного фибриноидного некроза (полоса Нитабух). Эти три образования и составляют базальную пластину. На протяжении III триместра беременности на поверхности базальной пластины, обращенной в межворсинчатое пространство, вследствие частичной гибели цитотрофобласта откладывается фибриноид.

Основу хориальной пластины составляет соединительная ткань, в которой разветвляются крупные сосуды пуповины (артерии и вены). С наружной стороны, обращенной в полость плодного пузыря, она покрыта амнионом, с внутренней стороны выстлана трофобластом, клетки которого с развитием беременности частично погибают и заменяются фибриноидом (полоса Лангханса). Фибриноид разграничивает хориальную пластину и межворсинчатое пространство.

От хориальной пластины в межворсинчатое пространство отходят крупные ствольные ворсины, которые многократно делятся с образованием ворсин среднего (первого порядка) и малого (второго порядка) калибра, которые заканчиваются концевыми (терминальными) ворсинами. Часть из них закреплена на базальной мембране или поверхности септ. Эти ворсины носят название якорных.

Центральная часть котиледона представляет собой полость, окруженную ворсинами второго и третьего порядка: концевых ворсин здесь немного, они крупные, с рыхлой стромой. По периферии котиледона располагаются более крупные стволы, которые образуют многочисленные мелкие разветвления, благодаря чему в этой части котиледона находится много мелких концевых ворсин, тесно прилежащих друг к другу. Периферическая часть котиледона более плотная, чем центральная. Плотность ворсинчатой ткани колеблется не только на отдельных участках котиледонов или субкотиледонов, но и в разных отделах плаценты. В базальных отделах, где преобладают якорные ворсины и много концевых ворсин, отмечается высокая плотность плацентарной ткани.

Таким образом, в формировании хориона можно различить три периода: предворсинчатый (7—8-й день развития), период образования ворсин (13—50-й день) и образования котиледонов (50—90-й день). В сформировавшейся к 140-му дню беременности плаценте имеется 10—12 больших, 40—50 мелких и 140—

150 рудиментарных котиледонов. К этому сроку толщина плаценты достигает 1,5—2 см вследствие гиперплазии клеточных элементов. Дальнейшее увеличение ее массы происходит главным образом за счет гипертрофии.

Строение котиледонов зависит от особенностей ветвей пуповинных артерий и места прикрепления пуповины (центральное, периферическое, оболочечное). Различают три типа распределения сосудов пуповины: магистральный, рассыпной и смешанный. Наиболее распространен рассыпной тип, который наблюдается при центральном прикреплении пуповины. Магистральный тип чаще встречается при периферическом или оболочечном прикреплении пуповины. Тип распределения плодовых сосудов устанавливается на 12-й неделе беременности. В этот же срок или немного позже (к концу I триместра) формируется то количество котиледонов, которое остается неизменным до конца беременности.

При рассыпном типе строения основные (котиледонные) артерии первого порядка располагаются в центральной части стволовой ворсины. Они разветвляются на две—семь артерий второго порядка, которые делятся на более тонкие ветви третьего порядка (интракотиледонные) и образуют сферическую сосудистую систему—субкотиледон. В так называемой магистральной плаценте основные артерии могут сразу разветвляться на тонкие стволы третьего порядка.

Васкуляризация ворсин имеет свои закономерности. В хорошо развитой крупной ворсине содержится 10—15 сосудов. Сначала сосуды развиваются в центре ворсин, а затем—по периферии. В их стенках нет эластических волокон, отсутствуют сосуды сосудов, и роль адвентициальной оболочки выполняет периваскулярная соединительная ткань. В стволовых ворсинах имеются артериовенозные анастомозы типа замыкающих артерий.

Мелкие терминальные ворсины содержат только капилляры (4—6), располагающиеся в незрелой плаценте центрально. В процессе роста и созревания ворсин капилляры начинают расти эксцентрично, и в зрелой плаценте многие из них имеют периферическое расположение. Они расширяются и превращаются в синусоиды, занимающие до $\frac{2}{3}$ объема ворсины. Увеличение просвета сосудов способствует более активному току крови, что важно для осуществления обменных процессов.

Стенка капилляра представлена эндотелиальными клетками, базальной мембраной и прилегающими к ней перицитами. Изучение ультраструктуры терминальных ворсин позволило выделить микроструктуры, непосредственно осуществляющие обменные процессы на уровне капиллярного русла. Так, известно, что капилляры окружены двумя—тремя перицитами с выраженным ядром и длинными цитоплазматическими отростками, охватывающими сосуд [Павлова Т. В., 1987]. За перицитами располагается базальная мембрана (по строению аналогичная мем-

бране синцитиотрофобласта). При доношенной беременности эндотелиальные клетки содержат небольшое количество оргanelл: выявляются преимущественно рибосомы, цитоплазматический ретикулум и отдельные митохондрии. Пиноцитарные везикулы располагаются преимущественно по люминарному краю. Край, обращенный в просвет сосуда, в ряде случаев имеет отдельные выросты. Он активно контактирует с клетками крови плода, преимущественно с эритроцитами.

Для ворсинчатого хориона характерно наличие поверхностной сети капилляров. Из первичных капилляров, находящихся ближе к периферии ворсины, дифференцируются артериолы, а капилляры, располагающиеся более центрально, становятся венозными сосудами. Созреванию плаценты сопутствует дальнейший рост поверхности хориона, в котором формируется густая сеть капилляров. Артериоларные сосуды соединяются с поверхностной сетью капилляров и артериолами мелких ворсин (третьего порядка) хориона. В зрелой плаценте поверхность ворсин достигает 13—14 м², а объем каждого котиледона увеличивается почти в 550 раз. Это происходит, несмотря на уменьшение диаметра ворсин в результате увеличения количества терминальных ворсин и капилляров в них.

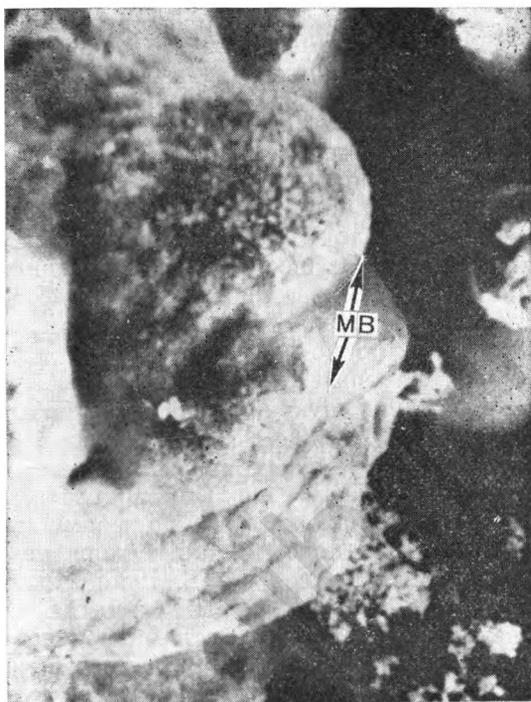
Важной функциональной единицей плаценты являются концевые (терминальные) ворсины. Их центральная часть представлена стромой, состоящей, помимо коллагеновых волокон, из клеточных элементов (фибробласты, гистиоциты, макрофаги, опорные и недифференцированные мезенхимальные клетки), обладающих высокой ферментативной активностью.

Непосредственно к строме ворсин с наружной стороны прилегают базальная мембрана трофобласта и хориальный эпителий, который в ранние сроки беременности состоит из двух слоев: цитотрофобласта (слой Лангханса) и синцитиотрофобласта. Слой Лангханса располагается на базальной мембране и состоит из клеток овальной или многоугольной формы. Толщина этого слоя значительно варьирует в разных ворсинах.

Синцитиальный (плазмодиальный) трофобласт располагается снаружи от слоя Лангханса и имеет вид непрерывной базофильной цитоплазмы с включенными в него ядрами. На свободной поверхности синцития, обращенной к межворсинчатому пространству, имеются многочисленные длинные тонкие выросты (микроворсины), за счет которых значительно увеличивается поверхность хориального эпителия (рис. 1.1). Источником образования синцитиотрофобласта служат клетки слоя Лангханса. Интенсивное превращение цитотрофобласта в синцитий происходит в конце I — начале II триместра беременности. Во второй половине беременности хориальный эпителий практически представлен одним слоем — синцитиотрофобластом, слой Лангханса отсутствует. Однако при электронной микроскопии можно различить отдельные клетки цитотрофобласта.

В процессе созревания плаценты происходит постепенное:

Рис. 1.1. Ворсинчатый хорион, покрытый микроворсинками (МВ). Сканирующая электронная микроскопия. $\times 2000$ [Павлова Г. В., 1986].



уменьшение толщины синцитиотрофобласта, сопровождающееся уменьшением величины ядер и ослаблением базофилии цитоплазмы. Ядра распределены неравномерно: на одних участках они отсутствуют, на других, наоборот, имеются скопления интенсивно окрашенных ядер. Участки утолщения цитоплазмы синцития, на которых скапливается большое количество базофильных ядер, тесно прилежащих друг к другу, называют синцитиальными узлами. Они появляются на 32-й неделе беременности; количество узлов постепенно увеличивается. При доношенной беременности такие узлы обнаруживают в 11—30% ворсин. Представления о функциональном значении синцитиальных узлов различны. По данным одних авторов, они служат признаком дегенеративных изменений синцития, по мнению других, образование узлов — это следствие компенсаторной гиперплазии синцития в ответ на гипоксию (ишемию) плаценты.

Участки истонченного безъядерного синцития терминальных ворсин вместе со стенкой подлежащих плодовых капилляров образуют мембраны. Начиная с 32-й недели беременности появление таких мембран служит признаком зрелости плаценты. К моменту срочных родов около 20% ворсин имеют мембраны. При доношенной беременности небольшое количество мембран (менее чем в 5% ворсин) следует расценивать как признак недостаточности функции плаценты.

При электронной микроскопии в синцитиокапиллярных мембранах были выявлены большое количество митохондрий и отдельные зерна липидов. Эндотелий стенки капилляров, входящих в состав мембран, богат цитоплазмой и содержит округлые ядра. Синцитиально-сосудистые мембраны служат участками газообмена между организмами матери и плода. По мнению Р. Kaufmann (1982), в синцитиокапиллярных мембранах происходят массивная диффузия и активный транспорт глюкозы. Кроме того, в них выявляется высокая активность ряда ферментов, осуществляющих обменные процессы, связанные с потреблением энергии (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, АТФаза, 5-нуклеотидаза и др.).

Электронно-микроскопические исследования позволили выявить основные ультраструктурные элементы плаценты, играющие решающую роль во взаимоотношениях в системе мать—плод. Это прежде всего микроворсины, покрывающие поверхность терминальных ворсин хориона (см. рис. 1.1). Они образованы в результате инвагинации слоя плазмолеммы, окружающей ворсины, и различаются по форме и размерам в зависимости от того, на каком участке хориона они находятся [Павлова Т. В., Бухвалов И. П., 1986]. Помимо микроворсин, при инвагинации плазмолеммы синцития образуются пиноцитарные везикулы. От сохранности микроворсин в значительной степени зависит количество питательных веществ (пиноцитоз), поступающих из крови матери, а также предотвращение поступления избытка метаболитов и веществ, вредных для плода.

Синцитиотрофобласт, являясь неклеточным слоем, состоит из ядер овальной формы, которые могут располагаться последовательно (в виде прямой линии) или образовывать скопления (синцитиальные узелки). Цитоплазматические органеллы синцитиотрофобласта немногочисленны. В их состав входят мелкие митохондрии, преимущественно округлой формы, с четко выраженными кристами, чаще располагающиеся группами; гладкий и шероховатый эндоплазматический ретикулум, а также отдельно расположенные рибосомы и полисомы. Кроме того, в этом слое наблюдаются единичные окаймленные везикулы и лизосомы. Синцитиотрофобласт принимает участие в расщеплении и синтезе веществ, в частности белков и аминокислот, а также в депонировании ряда продуктов (солей). Он соприкасается с базальной мембраной, которая в норме слабо выражена и подкрепляется отдельными пучками коллагеновых волокон. Базальная мембрана играет важную роль в предотвращении иммунного конфликта между матерью и плодом. Строма представлена клетками фибробластной природы, вокруг которых располагаются пучки преимущественно аргирофильных и частично коллагеновых волокон.

К концу беременности в плаценте происходят и н в о л ю т и в н о - о д и с т р о ф и ч е с к и е изменения, которые иногда называют признаками «старения». По мере прогрессирования бере-

менности вследствие уменьшения содержания хондроитинсульфатов снижаются антикоагуляционные свойства эпителия ворсин, трофобласт теряет свойство предотвращать свертывание фибрина. Выпадение фибрина способствует тромбообразованию и гибели синцитиотрофобласта прилежащих участков ворсин. Помимо этого, при нарушении целостности цитоплазматической мембраны синцития освобождается тканевый тромбопластин, что приводит к массивному гемостазу и замуровыванию больших групп ворсин в тромботических массах. Вокруг таких ворсин откладывается фибриноид.

По мере прогрессирования беременности площадь фибриноида в плаценте увеличивается (до 10% при своевременных родах). Количество ворсин с дистрофическими изменениями в строме увеличивается, составляя около 3% при доношенной беременности. В крупных ворсинах усиливается фиброз стромы.

К изменениям дистрофического характера в зрелой плаценте относят отложение солей. В одних случаях соли кальция выпадают в виде кристаллов, в других — в виде глыбок и бесформенных масс. По-видимому, первый тип является отражением остро возникших изменений обмена кальция и витаминов, а второй возникает при медленно нарастающих нарушениях. Отложения солей кальция в виде пылевидной зернистости и мелких глыбок в ядрах синцитиальных узелков обнаруживаются позже 32-й недели беременности. В дальнейшем соли известны выпадают на дистрофически измененных участках базальной децидуальной оболочки, а также на перегородках и хориальной пластине. Обызвествлению подвергаются массы фибриноида, тромбы, инфаркты, т. е. те участки, где имеются явления дезорганизации и некроза.

Важной структурной единицей плаценты является межворсинчатое пространство. Оно заполнено кровью, поступающей из спиральных артерий, в которых на протяжении беременности происходят выраженные физиологические изменения. Концевые участки этих артерий уже на 13—14-й неделе характеризуются гипертрофией эндотелиальных клеток, дегенерацией мышечного слоя и фибриноидным некрозом. В результате этого стенка сосудов полностью лишается гладкомышечных элементов и теряет способность сокращаться и расширяться.

В конце беременности концевые участки спиральных артерий децидуальной оболочки в зоне плацентарного ложа становятся короткими, более прямыми и расширенными (свыше 2 мм в диаметре). Спиральные артерии идут параллельно базальной мембране, которую они перфорируют под прямым углом, открываясь в просвет межворсинчатого пространства одним или несколькими отверстиями. Спиральные артерии, расположенные в ложе плаценты, развиваются так интенсивно, что могут обеспечить кровоснабжение плода и плаценты, в 10 раз больше необходимого [Wolf F. et al., 1980]. В эти же сроки беременности в них обнаружена адренергическая иннервация [Zuspan F. P.

[et al., 1981], что обуславливает саморегуляцию маточно-плацентарного кровообращения в ответ на снижение перфузии матки [Kauppila A. et al., 1980].

Устья материнских спиральных артерий в количестве 150—200 открываются в межворсинчатое пространство через перфорационные отверстия базальной пластины. Материнская кровь выбрасывается в центральной части котиледона сильной струей по направлению к хориальной пластине. Около нее струя поворачивает обратно, и кровь возвращается в кровоток матери через венозные отверстия (их около 185), находящиеся в периферической части котиледона.

Таким образом, в межворсинчатом пространстве различают три отдела: артериальный, соответствующий центральной части котиледона, капиллярный, расположенный в плотной части котиледона, и венозный, соответствующий субхориальным междолевым областям. При изучении взаимоотношения между спиральными артериями и бассейном артерий и вен конечных разветвлений ворсин выявлены две основные зоны межворсинчатого пространства. Первая зона соответствует большому скоплению конечных ворсин, свободно плавающих в крови. Вторая зона представлена плотно прилегающими друг к другу мелкими ветвящимися ворсинами, местами соединенными между собой ядерными мостиками. Последние в большом количестве находятся между базальной мембраной и концевыми ворсинами, а также вокруг места впадения спиральной артерии в межворсинчатое пространство.

На протяжении беременности объем межворсинчатого пространства увеличивается соответственно росту ветвистого хориона. Помимо этого, межворсинчатое пространство изменяется под действием изменений артериального давления в материнских и плодовых сосудах, давления в амниотической жидкости и сократительной деятельности матки. В зрелой плаценте меняются условия для циркуляции крови, что связано с отложением фибриноида вокруг ворсин, лишенных эпителия, и образованием различных по протяженности фибриноидных полей в межворсинчатом пространстве.

Все описанные выше структурные элементы плаценты определяют ее функцию, направленную на обеспечение роста и развития плода.

1.2. ФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ

Функции плаценты многообразны. Через нее осуществляются питание и газообмен плода, выделение продуктов метаболизма, формирование гормонального и иммунного статуса плода. В процессе беременности плацента заменяет ему недостающие функции гематоэнцефалического барьера, защищая нервные центры и весь организм плода от воздействия токсических факторов. Она обладает также антигенными и иммунны-

ми свойствами. Немаловажную роль в выполнении этих функций играют околоплодные воды и плодные оболочки, образующие вместе с плацентой единый комплекс [Бодяжина В. И., 1982; Федорова М. В., 1982].

Будучи посредником в создании гормонального комплекса системы мать—плод, плацента играет роль железы внутренней секреции и синтезирует гормоны, используя материнские и плодовые предшественники. Вместе с плодом она формирует единую эндокринную систему [Diczfalusy E., 1974]. Гормональная функция плаценты способствует сохранению и прогрессированию беременности, изменением активности эндокринных органов матери. В ней происходят процессы синтеза, секреции и превращения ряда гормонов белковой и стероидной структуры. Уже в предимплантационном периоде на стадии бластоцисты зародышевые клетки секретируют прогестерон, эстрадиол и хорионический гонадотропин, имеющие большое значение для nidации плодного яйца [Vorland V. M. et al., 1977]. В процессе органогенеза гормональная активность плаценты возрастает. Затем плацента секретирует большие количества гормонов в течение всей беременности.

Существует взаимосвязь между организмом матери, плодом и плацентой в продукции гормонов. Одни из них секретируются плацентой и транспортируются в кровь матери и (или) плода. Другие являются производными предшественников, поступающих в плаценту из организма матери и плода. Прямая зависимость синтеза эстрогенов в плаценте от андрогенных предшественников, продуцируемых в организме плода, позволила E. Diczfalusy (1962) сформулировать понятие о фетоплацентарной системе. Через плаценту могут транспортироваться и неизмененные гормоны. Плацентарные гормоны синтезируются в синцитио- и цитотрофобласте, а также децидуальной ткани. Плацента синтезирует хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген и пролактин, а также иммунореактивный β -эндорфин, α -меланоцитостимулирующий гормон и пропиеомелакортин (предшественник АКТГ). Из гормонов стероидной природы синтезируются гестагены и эстрогены.

Из гормонов белковой природы в развитии беременности ведущее значение имеет плацентарный лактоген (ПЛ). Он обладает активностью пролактина и иммунологическими свойствами гормона роста, дает лактогенный и лютеотропный эффект, поддерживая стероидогенез в желтом теле яичника в I триместре беременности. Основная биологическая роль ПЛ заключается в регуляции углеводного и липидного обмена, усилении синтеза белка в организме плода, от чего в определенной мере зависит его масса. Он синтезируется клетками трофобласта и по структуре близок к гормону роста. ПЛ поступает в организм матери, где быстро метаболизируется. Период его полураспада короткий: при низкой концентрации гормона он колеблется в пределах от 11 до 13 мин, при высокой — от 25

Таблица 1.1

СОДЕРЖАНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛАКТОГЕНА (НМОЛЬ/Л) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ МАТЕРИ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ ($M \pm m$)

[ЛАРИЧЕВА И. П., ВИТУШКО С. А., 1988]

Срок беременности, нед	Концентрация ПЛ	Срок беременности, нед	Концентрация ПЛ
5—6	2,82±0,65	23—24	115,5±5,39
7—8	11,77±0,85	25—26	162,5±8,77
9—10	25,45±1,30	27—28	207,8±3,31
11—12	37,20±2,20	29—30	213,1±12,43
13—14	41,00±3,30	31—32	235,5±10,9
15—16	59,7±3,74	33—34	244,2±8,61
17—18	89,4±3,27	35—36	283,6±3,27
19—20	91,23±4,34	37—38	316,3±4,33
21—22	108,7±7,00	39—40	302,1±1,13

до 30 мин [Kasai K. et al., 1982]. Чрезвычайно короткий период полураспада (20 мин), отсутствие суточного ритма секреции и наличие единственного источника его синтеза (плацента) позволяют использовать ПЛ для диагностики функционального состояния этого органа. ПЛ выявляют в крови матери уже на 5—6-й неделе беременности (табл. 1.1.).

ПЛ практически не проникает к плоду. В околоплодных водах уровень ПЛ в 8—10 раз ниже, чем в крови матери [Nielsen P. V., Schiler V., 1981]. Отмечена прямая зависимость между уровнями ПЛ в крови матери и амниотической жидкости, между содержанием гормона в крови и массой плода и плаценты. Это послужило основанием для оценки состояния плаценты и плода по уровню ПЛ в крови и околоплодных водах.

Хорионический гонадотропин (ХГ) — продукт синтеза стероидов в синцитиотрофобласте. Он относится к гликопротеидам, имеет молекулярную массу 36 000—40 000, по строению и биологическому действию сходен с лютеинизирующим гормоном (ЛГ), состоит из двух субъединиц (α - и β -ХГ) — мономеров, образующихся при диссоциации ХГ. Биосинтез каждой из них зависит от индивидуального гена и осуществляется на полирибосомах синцитиотрофобласта. Эти субъединицы различаются по углеводному и аминокислотному составу и биологическому значению. Наиболее точно функцию плаценты отражает β -ХГ [Sandvei R. et al., 1981; Seppälö M. et al., 1981]. В ранние сроки беременности ХГ стимулирует стероидогенез в желтом теле яичника, во второй половине — синтез эстрогенов в плаценте, участвуя в ароматизации андрогенов. Существует мнение, что ХГ усиливает стероидогенез в коре надпочечников плода, а также тормозит сократительную активность миометрия. ХГ может участвовать в механизмах дифференцировки пола плода [Dörner G., 1970].

В конце беременности и при некоторых ее осложнениях в крови обнаруживают особые формы субъединиц ХГ — так называемые свободные субъединицы α - и β -ХГ [Benveniste R., Scottegna A., 1981]. Они являются предшественниками зрелых форм молекулы ХГ, и их появление связывают со «старением» плаценты, эндокринопатиями и трофобластическими опухолями.

ХГ, как и ПЛ, транспортируется преимущественно в кровь матери. В крови плода его уровень в 10—20 раз ниже, чем в крови беременной, где ХГ обнаруживают сразу после имплантации плодного яйца. β -ХГ в крови выявляются, начиная с 1-й недели беременности.

Плацента наряду с гипофизом матери и плода продуцирует пролактин. Физиологическая роль его сходна с таковой ПЛ. Он имеет определенное значение в продукции легочного сурфактанта и фетоплацентарной осморегуляции [Tyson J. E., 1980].

Большую роль в развитии беременности играет прогестерон — стероидный гормон, продуцируемый плацентой. Прогестерон синтезируется, начиная с ранних сроков беременности, в синцитиотрофобласте из холестерина, содержащегося в крови матери. Из плаценты он в основном поступает в кровь матери и лишь $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$ часть его — плоду. В организме матери (в основном в печени) прогестерон быстро метаболизируется, и около 10—20% его выделяется с мочой в виде прегнандиола. В надпочечниках и печени плода прогестерон превращается в нейтральные стероиды (главным образом в дегидроэпиандростерон — ДЭА — и его производные), которые с кровью плода поступают в плаценту и через андростендион и тестостерон трансформируются в эстрогены. Ведущая роль плаценты в синтезе прогестерона проявляется, начиная с 5—6-й недели беременности. К 7—8-й неделе концентрация прогестерона возрастает в 2 раза и продолжает постепенно повышаться до 37—38-й недели (табл. 1.2).

Таблица 1.2

СОДЕРЖАНИЕ ПРОГЕСТЕРОНА (нмоль/л) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ МАТЕРИ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ ($M \pm m$)

[ЛАРИЧЕВА И. П., ВИТУШКО С. А., 1988]

Срок беременности, нед	Концентрация прогестерона	Срок беременности, нед	Концентрация прогестерона
5—6	79,3 \pm 2,4	23—24	260,0 \pm 8,1
7—8	101,9 \pm 2,7	25—26	206,0 \pm 10,2
9—10	110,0 \pm 3,1	27—28	378,7 \pm 1,3
11—12	132,0 \pm 4,8	29—30	456,3 \pm 12,6
13—14	140,0 \pm 5,9	31—32	550,7 \pm 11,8
15—16	162,0 \pm 5,6	33—34	615,6 \pm 9,8
17—18	184,0 \pm 5,2	35—36	651,7 \pm 11,6
19—20	204,0 \pm 7,2	37—38	702,5 \pm 24,0
21—22	247,0 \pm 6,5	39—40	825,8 \pm 13,2

Эстрогены (эстрадиол, эстрон и эстриол) также относятся к стероидным гормонам плаценты. Они различаются по своему строению и биологической активности. Эстрогены воздействуют на обменные процессы и рост матки, вызывая гиперплазию и гипертрофию эндометрия и миометрия, принимая активное участие в развитии родового акта. Непосредственное влияние эстрогенов на плод изучено недостаточно. Полагают, что эстрогены способствуют росту плода [Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н., 1978].

Местом выработки эстрогенов является синцитиотрофобласт. Продукция их находится в прямой зависимости от состояния маточно-плацентарного кровообращения и наличия предшественников, вырабатываемых в организме матери и плода. Эстрогены по праву относят к гормонам фетоплацентарного комплекса. Особенно это касается эстриола, поскольку его синтез осуществляется при активном участии плода. Содержание эстриола возрастает почти в 10 раз с 7—8-й до 25—26-й недели беременности и продолжает увеличиваться до конца беременности (табл. 1.3).

Таблица 1.3

СОДЕРЖАНИЕ ЭСТРИОЛА (нмоль/л) в сыворотке крови
МАТЕРИ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ
[ЛАРИЧЕВА И. П., ВИТУШКО С. А., 1988]

Срок беременности, нед	Концентрация эстриола	Срок беременности, нед	Концентрация эстриола
25—28	14,6±0,66	33—34	33,2±0,41
27—28	18,3±0,43	35—36	36,7±0,33
29—30	19,5±0,54	32—38	44,5±0,30
31—32	23,0±0,57	39—40	66,5±0,79

Метаболизм эстрогенных гормонов в организме матери и плода заключается в основном в конъюгации их с остатками глюкуроновой и серной кислот и образовании глюкуронидов и сульфатов, причем метаболизм их у плода происходит в основном с образованием сульфатов. В метаболизме гормонов, помимо печени, участвуют слизистая оболочка кишечника и почки. Таким образом, в крови матери и плода содержатся неконъюгированные формы эстрогенов, количество которых не зависит от состояния печени, кишечника и функции почек и отражает функцию плаценты и фетоплацентарной системы. Почки экскретируют только конъюгированные формы гормона. На их содержание в моче матери и плода, а следовательно, и в околоплодных водах оказывает влияние состояние печени, почек и слизистой оболочки кишечника обоих организмов.

Вторым гормоном фетоплацентарного комплекса, продуцируемым в большой мере при участии надпочечников и печени

Таблица 1.4

СОДЕРЖАНИЕ КОРТИЗОЛА (НМОЛЬ/Л) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
МАТЕРИ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ (M±m)
[ЛАРИЧЕВА И. П., ВИТУШКО С. А., 1988]

Срок беременности, нед	Концентрация кортизола	Срок беременности, нед	Концентрация кортизола
5—6	221,0±15,3	23—24	501,5±25,2
7—8	265,0±16,8	25—26	502,3±29,3
9—10	289,0±17,1	27—28	505,6±30,9
11—12	350,0±18,2	29—30	577,2±64,7
13—14	373,0±18,9	31—32	606,2±54,2
15—16	409,0±19,5	33—34	677,0±45,6
17—18	456,7±20,8	35—36	707,0±33,8
19—20	489,3±20,7	37—38	803,2±46,2
21—22	496,8±21,3	39—40	1089,6±51,8

плода, является кортизол (табл. 1.4). На основании концентрации кортизола и других гормонов в крови матери можно оценить состояние плода.

Как видно из данных табл. 1.4, концентрация кортизола постепенно увеличивается и накануне родов в 5 раз превышает первоначальный уровень.

Таким образом, гормонпродуцирующая функция плаценты определяет взаимоотношение между организмом матери и плодом.

Защитная (барьерная) роль плаценты ограничена. Так, переход от матери к плоду белков, жиров, углеводов и других метаболитов, постоянно содержащихся в крови матери, регулируется механизмами, возникающими в плаценте в процессе фило- и онтогенеза. По отношению к веществам, введенным извне или случайно попадавшим в кровь матери, барьерная функция плаценты выражена меньше или может даже отсутствовать. Вследствие этого через плаценту легко проникают наркотические средства, алкоголь, никотин и многие другие токсичные вещества, а также практически все лекарственные средства.

Проницаемость плаценты изменяется в течение беременности в соответствии с возрастающими потребностями плода. Имеются данные о повышении проницаемости плаценты к концу беременности, что связано с изменениями в структуре пограничных мембран, в том числе с исчезновением цитотрофобласта и постепенным истончением синцитиотрофобласта ворсин плаценты [Бодяжина В. И. и др., 1969]. Так, по данным D. Nagertapp и A. Villee (1960), с 9-й недели беременности до ее конца переход радиоактивного натрия возрастает в 70 раз, а транспорт тяжелой воды — в 5 раз. В то же время в первые месяцы беременности проницаемость плацентарной мембраны достаточна для прохождения эритроцитов. Плацента препятствует прохождению ряда материнских клеток и цитотоксических антител к

плоду [Волкова Л. С., 1970]. Главную роль в этом процессе играет перичеллюлярный фибриноид, покрывающий клетки трофобласта.

Физиологическое развитие беременности обеспечивает комплекс защитных механизмов и иммунных реакций, одним из компонентов которого является иммунный (биологический) барьер между материнским организмом и плодом, образованный плацентой. Плаценту (в основном трофобласт) считают главным органом, предотвращающим прерывание беременности. Этому способствует отсутствие комплекса гистонесовместимости в трофобласте. Вещества, синтезируемые плацентой, оказывают влияние на различные отделы иммунокомпетентной системы матери. Они подавляют активность лимфопоэза, блокируют рецепторы воспринимающих клеток (клеток-эффекторов), способствуют развитию и дифференцировке иммунокомпетентной системы плода. В первые недели эмбриогенеза четко дифференцируется групповая изоантигенная специфичность тканей трофобласта, зародыша, околоплодных вод и плодных оболочек.

Задолго до появления у плода иммунокомпетентных клеток вступает в действие система, участвующая в иммунологических реакциях. Эта система, синтезирующая белок-супрессор, локализуется в трофобласте. Белок обладает свойствами биологически активного вещества и тормозит иммунный ответ беременной женщины [Татарин Ю. С., 1979].

Иммуномаскирующее действие оказывает «щеточная кайма» синцитиотрофобласта, которая содержит кислые мукополисахариды, сиаломуцин и другие гликопротеиды, предотвращающие контакт антигенов плода и антител матери [Douthwaite R. M., Urbachy J., 1971].

Плацента не является барьером, совершенно непроницаемым для белковых веществ. Установлено, что в организм матери проникают плодовые белки, такие как α -фетопротеин (α -ФП). Его концентрация в крови матери коррелирует со сроком гестации и массой плода и позволяет судить о степени его зрелости. При физиологической беременности концентрация α -ФП прогрессивно увеличивается до 33—34-й недели, а затем снижается к 41—42-й неделе (табл. 1.5).

Беременность сопровождается выраженной перестройкой системы гуморального иммунитета. Биологические сдвиги в организме беременной и защита материнского организма от антигенов плода обуславливают специфические («блокирующие аллоантитела» и супрессорные клетки) и неспецифические (α_2 -глобулины, глюкокортикоидные и половые гормоны, ПЛ и ХГ, специфические белки «зоны беременности») факторы. α -ФП подавляет активность лимфоцитов; α_2 -глобулины — специфический белок беременности. Трофобластический β -гликопротеид (ТБГ) является мощным биологически активным агентом, тормозящим функции иммунокомпетентных тимусзависимых лимфоидных клеток [Головистиков И. Н. и др., 1980]. Плацента

Таблица 1.5

СОДЕРЖАНИЕ α -ФЕТОПРОТЕИНА (МКГ/Л) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
МАТЕРИ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ
[ЛАРИЧЕВА И. П., ВИТУШКО С. А., 1988]

Срок беременности, нед	Концентрация α -ФП	Срок беременности, нед	Концентрация α -ФП
3—6	3,04 \pm 0,34	23—24	89,8 \pm 4,83
7—8	6,96 \pm 0,62	25—26	113,9 \pm 7,85
9—10	9,5 \pm 1,12	27—28	147,0 \pm 7,1
11—12	17,0 \pm 3,2	29—30	152,8 \pm 6,58
13—14	25,21 \pm 3,49	31—32	183,7 \pm 8,7
15—16	35,7 \pm 2,43	33—34	175,4 \pm 11,8
17—18	42,6 \pm 2,6	35—36	153,1 \pm 4,75
19—20	54,9 \pm 3,8	36—38	107,2 \pm 2,45
21—22	77,04 \pm 4,38	39—40	107,0 \pm 2,99

определяет формирование иммунитета в организме плода и играет большую роль в его иммунной защите.

Плод, лишенный собственных систем, синтезирующих иммуноглобулины, получает их необходимый запас из организма матери. Роль плаценты в балансе иммуноглобулинов выражается в том, что молекулы иммуноглобулинов разных классов распознаются клетками трофобласта, селективно сортируются и направленно секретируются в кровоток плода. Через плаценту быстро проходят молекула IgG и ее фрагмент Fc. J. McNabb и соавт. (1976) доказали существование в плаценте специального белкового рецептора, распознающего молекулы IgG и отличающего его от IgG и IgA. В трофобласте и ворсинках хориона обнаружены IgG. Они содержатся в цитоплазме синцития и отложениях фибриноида на поверхности ворсин [Thoumsin K. et al., 1972]. Найдены в большом количестве C₃- и C₄-иммунопротеины [Faul K. et al., 1975], а также комплемент.

Синтез плацентарных иммуноглобулинов и барьерная функция плаценты являются тканеспецифическими факторами защиты. К ним относится и гемостатическая способность синцитиотрофобласта, заключающаяся в предотвращении выпадения фибрина из материнской крови при наличии неповрежденного эпителиального покрова ворсин. При нарушении целостности трофобласта антикоагуляционные свойства поврежденного участка утрачиваются, что приводит к пристеночному выпадению фибрина, содержащего белки плазмы, гликопротеиды, γ -глобулин. Отложение фибрина вокруг поврежденных ворсин предотвращает поступление в межворсинчатое пространство плацентарных и плодовых антигенов.

Из тканеспецифических факторов большое значение имеют протеолитические свойства трофобласта, способствующие инактивации чужеродных белков. Благодаря протеолитической активности клеточных элементов плацента связывает и ней-

трализирует изоантитела системы АВ0 крови матери, антилейкоцитарные антитела и др.

В процессе беременности активируется синтез секреторных белков плаценты, большинство из которых обладает иммунодепрессивными свойствами. К ним относятся специфические протеины плаценты: β_1 -глобулины (ТБГ), β_1 -гликопротеид (SP₁), протеин А (РАРР-А), плацентарный протеин 5 (РР-5), протеин 10 (гликопротеин, РР-10), новый протеин РР-15, антиген α_2 -микроглобулин (П- α_2 -М) и др. [Татаринов Ю. С., Манокевич В. Н., 1970; Bohn Н., 1971, и др.]. Все известные специфические протеины и гликопротеины продуцируются в синцитиотрофобласте и секретируются преимущественно в кровоток матери; α - и β -гликопротеины участвуют и в транспорте гормонов.

Из белков плаценты особого внимания заслуживает ТБГ. Он состоит из двух единиц — α и β , различающихся периодом полураспада и молекулярной массой. ТБГ не обладает гормональной и ферментативной активностью, но дает выраженный иммуносупрессивный эффект и обеспечивает тем самым защиту плода. ТБГ появляется в крови беременных на 13-й день после овуляции, что позволяет осуществить раннюю диагностику беременности, особенно у женщин, которые получали гормональные препараты. Концентрация ТБГ в крови прогрессирует в течение беременности и резко снижается накануне родов. При патологической беременности значительно изменяются уровень и характер секреции этого гликопротеина, что позволяет использовать его для диагностики патологии плаценты.

Нарушение защитной и иммунной роли плаценты приводит к возникновению патологических взаимоотношений в системе мать—плод.

Плацента выполняет сложную функцию газообмена и транспорта питательных веществ, которые зависят от многих факторов, но в большей степени от состояния плацентарной мембраны, ее способности регулировать транспорт различных веществ в системе мать—плод и поддерживать концентрационный градиент по обе стороны мембраны, свойственный каждому метаболиту.

Механизмы перехода веществ различны: ультрафильтрация, простая и сложная диффузия через клеточные и тканевые мембраны, активный транспорт, который осуществляется против градиента концентрации, пиноцитоз и трансформация веществ в плацентарных ворсинах. Трансплацентарный переход химических веществ возможен благодаря их растворимости в липидах, что объясняют родством химических соединений с высокой липидной растворимостью. Хорошо растворимые в липидах неионизированные соединения сравнительно быстро проникают через плаценту, плохо растворимые — медленно и в ограниченном количестве. Важную роль в осуществлении обмена между матерью и плодом играют ферментные системы плаценты. С помощью содержащихся в эпителии хориона ферментов про-

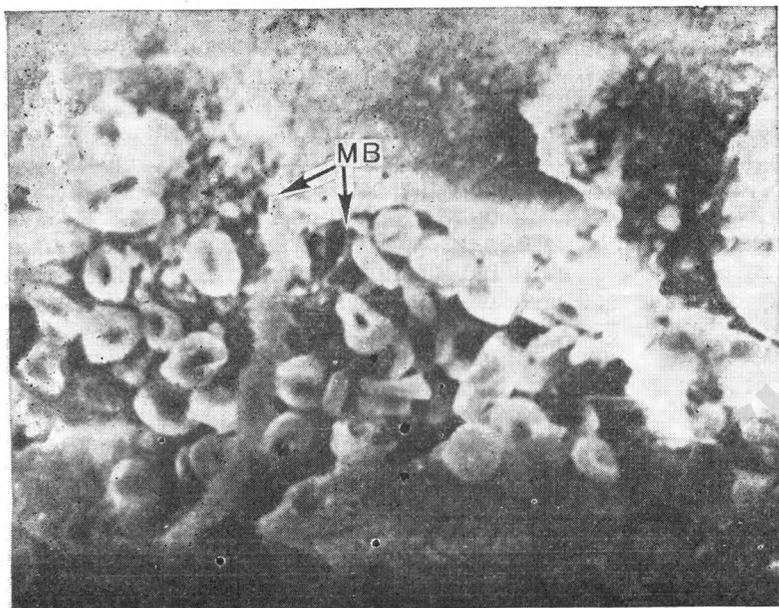


Рис. 1.2. Эритроциты межворсинчатого пространства на поверхности микроворсинки (МВ). Сканирующая электронная микроскопия. $\times 1500$.

исходят расщепление и синтез веществ, необходимых для роста и развития плода.

Газообмен в плаценте осуществляется путем проникновения кислорода (O_2) к плоду и выведения углекислоты (CO_2) из его организма в кровь матери. Плацента не обладает способностью к накоплению кислорода и углекислоты, поэтому их транспорт происходит постоянно. Обмен газов в плаценте аналогичен газообмену в легких. При этом площадь обменной поверхности ворсин в пересчете на 1 кг массы тела более чем в $3\frac{1}{2}$ раза превышает площадь поверхности легочных альвеол организма взрослого человека и составляет $3,4 \text{ м}^2/\text{кг}$. Кислород и углекислота проникают через мембраны, только будучи растворенными в плазме крови. Переход кислорода в углекислоту происходит на участках ворсинчатого хориона, к которым непосредственно прилегают эритроциты крови матери (рис. 1.2).

Снабжение плода кислородом зависит от многих факторов: количества кислорода, поступающего в матку, состояния маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, метаболизма плаценты и состояния структурных элементов плацентарной мембраны.

Распределение кислорода, поступающего в матку, осуществляется достаточно закономерно. Известно, что беременная матка потребляет 2100—2250 мл кислорода в час. Частично он

утилизируется миотрием, но большая часть кислорода поступает в плаценту, где около половины его используется самой плацентой, а остальная часть — плодом. Зрелая плацента потребляет в 2—3 раза больше кислорода, чем ткани плода [Dawez G. S., 1971; Meschia G., 1978].

Транспорт углекислоты в отличие от транспорта кислорода совершается не только путем простой диффузии. Он связан также с переносом кислорода, бикарбонатов, кислых продуктов обмена и других метаболитов. Немалую роль в выведении углекислого газа из организма плода играют околоплодные воды и параплацентарный обмен [Федорова М. В., 1982].

Питание плода осуществляется путем транспорта продуктов метаболизма через плаценту. Ежедневно в ответ на растущие потребности плода для пополнения экстрацеллюлярного пространства и объема околоплодных вод через плаценту проникает большое количество воды. На протяжении беременности она скапливается в матке, и к концу ее количество воды достигает примерно 4 л (2800 мл в организме плода, 400 мл в плаценте и 800 мл в амниотической полости). Ежедневная прибавка воды составляет 30—40 мл [Seed A. E., 1980]. Вода необходима для метаболизма плода и матки. Основная масса воды проходит через плаценту от матери к плоду, при этом транспорт ее может идти против градиента концентрации [Power G. G., Dale P. S., 1981]. Существует несколько теорий, объясняющих механизм транспорта воды в системе мать—плод, однако точно он не установлен.

Обмен электролитов происходит трансплацентарно и через околоплодные воды. По отношению к некоторым электролитам плацента выполняет не только транспортную, но также деионизирующую и выделительную функции. Это относится к кальцию, фосфору, железу и другим микроэлементам, лишь калий, натрий, бикарбонаты и хлориды свободно проникают через плаценту к плоду и обратно в кровь матери, не проявляя склонности к депонированию. На их переход влияет электрический и концентрационный градиент. Возможен также переход Na^+ и K^+ против градиента концентрации.

Транспорт белков, жиров и углеводов осуществляется в результате сложных процессов ферментативного расщепления и синтеза. Они практически не переходят в неизменном виде из крови матери к плоду: в плаценте происходит синтез собственных метаболитов, специфичных для плода.

Состояние белкового обмена в системе мать—плод обусловлено многими факторами: составом и свойствами белков, состоянием белоксинтезирующей системы плаценты, активностью ферментов, уровнем гормонов и др. Важную роль в метаболизме белков играет белоксинтезирующий аппарат плаценты. С синтезом белка тесно связана пластическая функция плаценты. Способность трофобласта дезаминировать и переаминировать аминокислоты, синтезировать их из других предшест-

венников обуславливает их активный транспорт в кровь плода. Поглощение плацентой аминокислот матери и белка, расщепление их в плаценте и последующий синтез из продуктов протеолиза специфических для эмбриона и плода белков являются основными этапами транспорта этих продуктов обмена. Через плаценту могут проходить интактные белковые молекулы, при этом плод получает некоторые специфические белки (γ - и α -глобулины IgG).

Обменные процессы совершаются в микроворсинчатой части плаценты и по своему механизму близки к пристеночному (мембранному) пищеварению, происходящему в кишечнике. Белки крови матери могут поступать в паренхиму плаценты, минуя фазу пристеночного пищеварения, в связи с наличием в зрелой плаценте участков истончения и отсутствием синцития. Трансплацентарный переход белков к плоду — процесс избирательный и относительно не зависящий от их молекулярной массы.

Считают, что липиды не переходят к плоду из крови матери, а синтезируются плацентой из материнских предшественников. Транспорт липидов (фосфолипиды, нейтральные жиры и др.) к плоду осуществляется после их предварительного ферментативного расщепления.

Следует отметить, что липиды локализуются в основном в цитоплазме синцития ворсин хориона. Из них $\frac{2}{3}$ составляют фосфолипиды, которые обеспечивают проницаемость клеточных мембран плаценты, $\frac{1}{3}$ — стероиды и небольшое количество нейтральных жиров.

В снабжении плода продуктами углеводного обмена можно выделить два важнейших звена: гликогенообразовательную функцию плаценты и трансплацентарный транспорт глюкозы. По мере развития беременности гликогенообразовательная функция изменяется. До IV месяца беременности, когда печень плода функционирует недостаточно активно, ее роль в углеводном обмене полностью выполняет плацента. С ростом плода количество гликогена в плаценте уменьшается, однако в экстремальных для плода условиях гликоген плаценты расходуется в первую очередь.

Глюкоза транспортируется через плаценту путем не простой, а облегченной диффузии. Уровень ее в крови плода может быть выше, чем у матери, что не исключает возможность использования организмом плода собственных источников образования глюкозы (гликоген печени). Глюкоза при неосложненной беременности почти беспрепятственно проникает через плаценту и является основным питательным веществом для плода.

Плацента участвует в снабжении плода витаминами. Она способна накапливать их и регулирует поступление этих веществ в организм плода. Этот процесс зависит от содержания витаминов в организме матери. Витамины способствуют активации биологических процессов, происходящих в хорионе. Витамин А

(ретинол) и каротин депонируются плацентой в значительном количестве. К плоду переходит каротин, который в печени плода превращается в витамин А. В плаценте также возможен процесс превращения витамина А в каротин.

Витамины группы В накапливаются в плаценте и транспортируются к плоду чаще всего в соединениях с фосфорной кислотой. Так, витамин В₁ (тиамин) депонируется в плаценте в виде кокарбоксилазы (в соединении с фосфорной кислотой тиаминдифосфат). Условием для проникновения витамина В₁ в кровь плода является разложение кокарбоксилазы. Витамин В₂ (рибофлавин) накапливается в плаценте в несвязанном виде либо в форме флавинадениндинуклеотида (РАД) или флавиномононуклеотида (FMN). После перехода к плоду он в его печени трансформируется в сложные активные соединения. Никотиновая кислота (витамин РР, или В₃) также содержится в синцитиотрофобласте ворсин хориона в виде никотиनाмидаденин-динуклеотида (НАД) и никотиनाмидаденин-динуклеотидфосфата (НАДФ). Содержание в плаценте витаминов В₆ (пиридоксин) и В_с (фолиевая кислота) колеблется в зависимости от сезона года.

Аскорбиновая кислота (витамин С) находится в плаценте постоянно и обнаруживается в больших количествах (от 73,7 до 2126 мкмоль/л; в крови матери около 56,7 мкмоль/л). В организме плода витамин С накапливается в тканях печени и надпочечников. Широко представлен в плаценте биотин (витамин Н), который в качестве кофермента участвует в процессах карбоксилирования и синтеза жирных кислот и стероидов. Содержание витамина D в плаценте и транспорт его к плоду зависят от уровня этого витамина в организме матери. Витамин D регулирует обмен и транспорт Ca²⁺ в системе мать—плод. Витамин Е (токоферол) необходим для правильного развития беременности и функционирования нервной и мышечной систем. Он содержится в плаценте, но не проходит через плаценту к плоду. Для синтетических препаратов витамина Е плацента проницаема. Витамин К в натуральном виде также не проникает через плаценту, тогда как его синтетический заменитель проникает к плоду.

В снабжении плода питательными веществами и продуктами обмена важную роль играют ферменты. Среди ферментов, характеризующих функцию плаценты, следует выделить группу дыхательных ферментов [Федорова М. В., Калашникова Е. П., 1986]. К ним относятся оксидазы (моноаминоксидаза, система цитохромоксидаз, ДОПА-оксидаза), каталаза, НАД- и НАДФ-диафоразы, большая группа дегидрогеназ (ДГ). Универсальный источник энергии — АТФ — синтезируется митохондриями, показателем функционального состояния которых служит сукцинат-дегидрогеназа (СДГ). Она играет важную роль в процессе переноса водорода при отщеплении его от углеродов при их аэробном окислении. Активность СДГ в хориальном эпителии

отмечена уже в ранние сроки беременности. К 12-й неделе беременности активность фермента усиливается и сохраняется на таком уровне до конца беременности.

Активность углеводного обмена определяют по наличию ферментов, расщепляющих углеводов. К ним относятся диастаза, инвертаза, лактаза, карбоксилаза, кокарбоксилаза и др. Активность их в плаценте в 4—8 раз выше, чем в печени матери, и повышается по мере развития беременности и увеличения потребности плода.

Неспецифическим показателем белкового синтеза служат НАД- и НАДФ-диафоразы. НАД-диафораза участвует в восстановлении цитохрома С. Наибольшая активность этих ферментов установлена в эпителии ворсин хориона, особенно в синцитии. В конце II месяца беременности их активность несколько повышается. К концу беременности активность НАДФ- и НАР-диафораз снижается.

Важное значение для клеточного обмена трофобласта имеет активность щелочной фосфатазы, в частности ее термостабильного изофермента (ТЩФ), специфичного для плаценты. При биохимических исследованиях установлено, что активность ТЩФ при беременности в 28—32 нед составляет $2,7 \pm 0,3$ ВЕ (единицы Боданского), а в родах достигает максимума — $4,6 \pm 0,28$ ВЕ.

Другим специфическим энзимом, характеризующим состояние трофобласта, является окситоциназа. Ее активность в сыворотке крови определяют с 16-й по 23-ю неделю беременности ($0,075 \pm 0,005$ ед.). В 24—27 нед она увеличивается в 2 раза и, возрастая, достигает максимума в 37—41 нед ($0,34 \pm 0,01$ ед.); в родах активность окситоциназы снижается [Голумб С. Б., 1978]. Широко представлены в плаценте и другие биологически активные вещества (системы гистамин—гистаминаза, ацетилхолин—ацетилхолинэстераза и др.), а также факторы свертывания крови и фибринолиза.

Таким образом, многообразие функций плаценты обеспечивает физиологическое течение беременности и правильное развитие плода.

1.3. КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЛАЦЕНТЫ

Важную роль во взаимоотношениях между организмом матери и плода играют компенсаторно-приспособительные механизмы плаценты. Развитие этих механизмов в физиологических условиях происходит постепенно, по мере созревания плаценты, и для каждого периода ее формирования характерны совершенно определенные реакции, обуславливающие оптимальные условия для развития плода.

В первой половине беременности, особенно в период плацентации, происходит интенсивная пролиферация хориального

эпителия, в котором цитотрофобласт играет роль камбиального слоя. Важной особенностью трофобласта является активация синтетической функции, обеспечивающей правильное течение процессов эмбрио- и органогенеза. Это сочетание активного синтеза и пролиферации, происходящих на клеточном и субклеточном уровне, относится к важным компенсаторно-приспособительным механизмам плаценты в ранние сроки беременности.

Во второй половине беременности к компенсаторно-приспособительным механизмам относятся увеличение количества терминальных ворсин малого калибра, гиперплазия периферически расположенных капилляров, уменьшение толщины плацентарного барьера за счет истончения синцития, образование синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных узелков, а также особенности плацентарного кровообращения (саморегуляция, наличие артериовенозных шунтов и широкой капиллярной сети, отсутствие сократительных элементов в устьях спиральных артерий и др.). По мере созревания плаценты из обменных процессов постепенно выключается часть ворсин в связи с местными дистрофическими и циркуляторными нарушениями. Одновременно в результате роста вновь образованных ворсин увеличивается обменная площадь плаценты. Максимальный темп дифференцировки ворсин отмечается в начале 28-й недели беременности, когда значительно увеличивается количество мелких ворсин диаметром 10—90 мкм.

Увеличение количества молодых ворсин связывают не только с ростом терминальных ворсин, но и с отпочковыванием «юных» ветвей от столовых. Образование «юных» ворсин принято относить к компенсаторным реакциям, однако компенсаторными элементами следует считать лишь терминальные ворсины, имеющие сформированные синцитиокапиллярные мембраны. «Юные» ворсины, которые содержат слой цитотрофобласта и слабо развитую капиллярную сеть, не в состоянии осуществлять компенсаторные реакции, поэтому их можно рассматривать в качестве резервных элементов [Калашникова Е. П., 1975]. Росту терминальных ворсин сопутствует развитие капиллярной сети с периферическим расположением капилляров, образованием синусоидов и синцитиокапиллярных мембран.

Образование синцитиокапиллярных мембран, через которые непосредственно происходит транспорт биологически активных веществ и газообмен, является важнейшим компенсаторным механизмом второй половины беременности. Формированию этих мембран способствуют исчезновение клеток Лангханса, образование безъядерных зон синцития и приближения фетальных капилляров к мембране трофобласта. К компенсаторно-приспособительным реакциям зрелой плаценты можно отнести образование синцитиальных узелков, обладающих высокой функциональной активностью.

Компенсаторно-приспособительные реакции проявляются прежде всего в области плацентарной мембраны (плацентар-

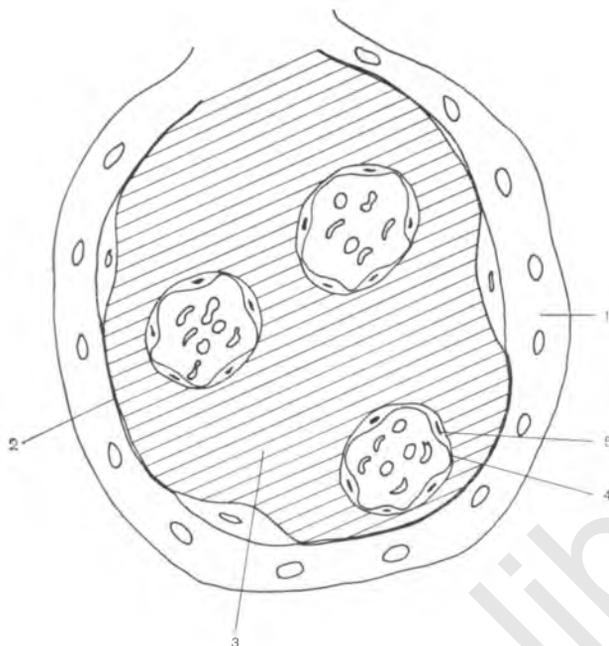


Рис. 1.3. Схематическое изображение плацентарной мембраны.

1 — синцитиотрофобласт; 2 — клетки Лангханса; 3 — соединительнотканная строма;
4 — капилляры; 5 — эндотелий капилляра ворсин.

ный барьер), поскольку основные процессы взаимодействия организма матери и плода происходят в этих структурах, разделяющих два бассейна кровообращения. Областью интенсивного обмена являются ворсины малого калибра, а также терминальные ворсины. Крупные ворсины выполняют опорную функцию и содержат артерии и вены, осуществляющие доставку плодовой крови в капилляры мелких ворсин.

Как было отмечено выше, плацентарный барьер состоит из тканей плодового происхождения и включает в себя синцитиотрофобласт, базальную мембрану, соединительнотканную строку ворсин, мембрану эндотелия капилляра и эндотелий (рис. 1.3). Толщина плацентарного барьера зависит в основном от расположения капилляров. В незрелой плаценте капилляры удалены от базальной мембраны и нередко расположены центрально, что обуславливает большую толщину плацентарного барьера. Периферическое расположение капилляров приближает их к базальной мембране, облегчая обменные процессы между кровью матери и плода, что приводит к истончению плацентарного барьера. Перемещение капилляров к периферии ворсин (в подцитотрофобластическую зону) сопровождается исчезновением клеток цитотрофобласта и уменьшением количества клеточных элементов стромы ворсин.

Одним из компенсаторно-приспособительных механизмов зрелой плаценты является образование синцитиокапиллярных мембран. Они формируются вследствие того, что ядра в синцитиотрофобласте располагаются неравномерно, часть из них — группами, при этом имеются участки, лишенные ядер, примыкающие непосредственно к стенке капилляра. В этих областях происходит наиболее интенсивный обмен между организмом матери и плодом. В синцитии, помимо микроворсинок, найдены цитоплазматические выросты, обращенные к базальной мембране, которые считают зонами активного всасывания.

На протяжении беременности изменяется толщина структурных элементов ворсины. В зрелой плаценте в 60% ворсин толщина синцития меньше, чем в I триместре беременности; значительно тоньше становятся и стенки сосудов.

К компенсаторно-приспособительным механизмам плаценты относится перестройка ее кровообращения. Прежде всего это относится к наличию мощной сети спиральных артерий, устья которых лишены способности сокращаться и расширяться. Важную роль играет саморегуляция маточно-плацентарного кровообращения. Этому процессу способствует наличие миоэпителиальных и плацентарных артериовенозных шунтов. Компенсация кровообращения обеспечивается наличием венозных устьев в сети капилляров ворсин хориона, которые создают артериовенозные анастомозы. Последние вместе с периваскулярной капиллярной сетью являются буферной системой плаценты. Благодаря значительной емкости сети капилляров, превышающей емкость артериальных сосудов плодовой части плаценты, создается дополнительный бассейн крови.

В целом компенсаторно-приспособительные реакции плаценты можно представить как сложный динамический процесс адаптации элементов плацентарного барьера, включающий изменения на субклеточном, клеточном и тканевом уровне, и направленный на поддержание гомеостаза фетоплацентарной системы в соответствии с потребностями плода.

К воздействиям патологических факторов наиболее чувствительны гемодинамические приспособительные реакции, морфологическим эквивалентом которых служит изменение площади сечения сосудов. Гемодинамические приспособительные механизмы реагируют в первую очередь на изменения внешней среды, прежде всего содержания кислорода в материнской крови, а также на изменения гомеостаза в организме матери и плода.

Морфологический субстрат компенсаторно-приспособительных реакций в норме и при патологии сходен. Наиболее интенсивные компенсаторные реакции наблюдаются при физиологической беременности. При хронической плацентарной недостаточности уровень этих реакций в плаценте снижается, хотя в периферических отделах плаценты некоторые показатели ее функции оказываются иногда даже более высокими, чем в нор-

ме. По-видимому, периферическая часть плаценты является своеобразной резервной зоной для осуществления компенсаторных реакций, как было показано на примере поздних токсикозов беременных [Войтенко Л. М., Калашникова Е. П., 1976].

Одной из главных причин расстройства компенсаторных механизмов является нарушение созревания плаценты. Незрелость структурных элементов затрудняет развитие адекватной компенсаторной реакции плацентарного барьера и является причиной срыва адаптационных механизмов фетоплацентарной системы.

Рассматривая морфологические признаки компенсаторных механизмов при разных формах патологии, следует различать процессы, направленные на биологическую сохранность тканей плаценты, и реакции, поддерживающие нормальную функцию всего фетоплацентарного комплекса. Первые реакции не всегда способствуют адаптации целостной системы мать — плацента — плод, так как могут сопровождаться нарушением маточно-плацентарного кровообращения, изменениями проницаемости мембран и т. д. Например, отложение фибриноида при физиологической беременности служит средством иммунной защиты и относится к приспособительным механизмам. В то же время в условиях патологии избыточное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве приводит к нарушению циркуляции материнской крови, и этот процесс нельзя рассматривать в качестве компенсаторной реакции фетоплацентарной системы. При физиологической беременности увеличение количества мелких ворсин в плотной части котиледона способствует увеличению площади обмена. В патологических условиях появление большого количества тесно прилегающих друг к другу молодых ворсин в центральной части котиледона затрудняет поступление материнской крови в периферическую часть котиледона и, таким образом, не может служить компенсаторным процессом в пределах фетоплацентарной системы.

Помимо физиологических изменений, в процессе беременности в плаценте происходят изменения, которые носят компенсаторно-приспособительный характер. В организме матери меняются гемодинамические параметры: увеличиваются скорость кровотока и объем циркулирующей крови (ОЦК), поддерживается определенная величина маточного кровотока. Материнский плацентарный минутный объем составляет 375—550 мл/мин, причем 50% этой величины является перфузионным резервом плаценты (150—200 мл/мин) за счет существования так называемого миометрического шунта. От состояния маточно-плацентарного кровотока зависит снабжение матки и плода кислородом и продуктами метаболизма.

К компенсаторным механизмам плода относится поддержание постоянного пуповинно-плацентарного кровотока, скорость которого составляет около 80 мл/(мин·кг) [Stembera U., 1968]. Важным механизмом является регуляция ОЦК плода и пла-

центы, происходящая за счет депо крови в печени плода и системе портальной вены. В результате этого до $\frac{1}{3}$ ОЦК может накапливаться в плаценте или удаляться из нее в течение 1 мин [Véghelyi P. V., 1978]. В создании резервных возможностей, определяющих перфузию в плодовой части плаценты, основную роль играет система периваскулярной сети капилляров, емкость которых может изменяться.

Таким образом, из приведенных выше данных видно, что резервные возможности плаценты достаточно велики, чтобы обеспечить нормальное развитие и рост плода.

1.4. ПЛАЦЕНТАРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Строение плаценты тесно связано с ее кровообращением. В плаценте два мощных потока крови, не смешиваясь между собой, обеспечивают теснейший контакт плода с материнским организмом. В его развитии важное значение имеет высокая чувствительность сосудов матки к стероидным гормонам.

Как известно, плацентарный кровоток представлен двумя системами изолированных, но взаимосвязанных систем плодового и материнского кровообращения. Кровоснабжение матки обеспечивают преимущественно две артерии — маточная и яичниковая, которые анастомозируют между собой в области трубных углов, причем в теле матки имеется больше сосудов, чем в шейке. С маточной артерией анастомозирует также центральная ветвь наружной семенной артерии, проходящая в круглой связке, однако роль этого анастомоза в кровоснабжении матки незначительна.

Внутриорганные сосуды матки представлены сегментарными артериями, отдающими мелкие ветви к серозной оболочке, а более крупные — в толщу миометрия и в сторону полости матки. На границе с эндометрием они образуют артериолы базального и функционального слоя. В стенке матки все сосуды образуют четыре капиллярные сети: серозной оболочки, миометрия, базального и функционального слоев эндометрия. Капиллярная сеть в шейке матки менее выраженная, чем в ее теле.

Венозная система матки достаточно развита. Она состоит из большого количества вен с многочисленными анастомозами. Особенностью венозной системы органов малого таза вообще и матки в частности является ее асимметрия. Слева вены длиннее и сливаются под более острым углом, по архитектонике приближаются к рассыпному типу, справа — короче и ближе к магистральному типу. Вены матки вместе с венами влагалища образуют маточно-влагалищное сплетение. Отток крови происходит главным образом по маточным венам, впадающим в подчревные вены.

Во время беременности происходит удлинение и расширение сосудов матки, увеличиваются также яичниковые артерии. Диа-

метр маточной артерии и ее разветвлений значительно увеличивается, что особенно заметно в области плацентарной площадки. К концу беременности диаметр восходящей ветви маточной артерии увеличивается до 4 мм, диаметр анастомозов составляет 1,5 мм [Петченко А. И., 1963].

Венозная система матки начинается в глубоких слоях небольшими стволиками, которые постепенно переходят в более крупные сосуды двух типов — сетевидные и разобщенные. В конце беременности ширина просвета в концевых отделах вен равна 7—8 мм. В области дна матки артерии и вены образуют так называемые коронарные анастомозы. Отток крови из дна верхней части тела матки происходит в гроздевидное сплетение, из нижней половины тела и нижнего сегмента — в систему маточной вены, при этом вены, так же как и артерии, образуют полигональные ячейки.

Характер ангиоархитектоники в области плацентарной площадки резко отличается от таковой на остальных участках матки. Сосуды теряют свою округлую и овальную форму, становятся пластичными с неровными боковыми краями. Заметно явное преобладание вен над артериями. При впадении в межворсинчатое пространство артериоларные сосуды не образуют капилляров, и отток крови из межворсинчатого пространства проникает сразу в веноулярные сосуды.

Таким образом, межворсинчатое пространство снабжается кровью за счет концевых маточных и яичниковых артериальных веточек, проникающих в базальную децидуальную оболочку, образуя маточно-плацентарные артерии, которые изливают кровь в интервезное пространство. Из этого пространства кровь поступает по маточно-плацентарным венам в венозную систему матки, расположенную по периферии плаценты.

Специального рассмотрения заслуживает система плодово-плацентарного кровообращения. К этой системе относятся: артерии и вены, проходящие в хориальной пластине и соединяющие сосуды пуповины (две артерии и вену) с периферическими сосудами хориона; периферические сосуды хориона, комплекс артерий и вен, проходящих в основных стволах ворсин, их разветвления, соединяющие магистральные сосуды плаценты с системой капилляров хориона; система капилляров хориона, дренирующая подэпителиальный слой ворсин [Калашникова Е. П. и др., 1986].

После вхождения пуповины в плаценту ее сосуды делятся радиально в хориальной пластине на магистральные сосуды по числу долек (котиледон), повторяя при этом ангиоархитектонику пуповины. Всего в плаценте 12—20 долек. Каждый котиледон образуют 15—16 ствольных ворсин, которые в свою очередь делятся на ворсины второго порядка и терминальные ворсины. Терминальные ворсины вступают в контакт с материнской тканью. Некоторые из них теряют трофобласт, становятся якорными ворсинами, большинство же их сохраняет трофобласт и

является истинными, или хориальными, ворсинами [Гармашева Н. Л., 1967]. В стволовой ворсине сосуды дают начало артериям второго и третьего порядка, повторяя строение котиледона. В результате дальнейшего деления артериальной системы в конечных ворсинах создается сеть капилляров, кровь из которых собирается в венозную систему.

Нами проведено изучение микроциркуляторного русла плаценты, которое позволило выделить все пять его звеньев в терминальных ворсинах. Было установлено (наливка по Ранвье), что в образовании сосудистой сети ворсин участвуют две—три артерии, сопровождающие одноименные вены. Артерии в свою очередь разветвляются на артериолы (две—четыре для одного сегмента), которые сопровождаются одной или двумя венулами. Капиллярное русло сегмента представлено длинными и извилистыми микрососудами, имеющими довольно широкий просвет (6—16 мкм) и характеризующимися значительной скоростью кровотока. В каждый из синтициальных выступов терминальных ворсин входит одна капиллярная дуга. Приводящие и отводящие концы капилляров нередко находятся на расстоянии, не превышающем 1 мм.

Большинство артериальных сосудов, дающих начало микроциркуляторному руслу ворсин, имеют небольшой диаметр — в среднем $27,6 \pm 0,4$ мкм. Отчетливо выделяется структура стенок этих сосудов (рис. 1.4). Внутренняя выстилка их представлена несколько уплощенными эндотелиальными клетками, мышечная оболочка выполнена слоем гладкомышечных клеток, имеющих циркуляторную ориентацию. Таким образом, большинство артериальных сосудов, поступающих в терминальные ворсины, может быть отнесено к разряду артериол.

От артериол отходят короткие прекапиллярные веточки, распадающиеся на капилляры. Сеть капилляров в ворсинах хорошо развита, между клетками плаценты и капиллярами существует очень тесная взаимосвязь. Величина просвета в разных отделах капилляров неодинакова. Так, венозный отдел капилляра несколько шире артериального и структура его стенки на импрегнированных препаратах хуже контурируется.

Венозная сеть плаценты чрезвычайно развита, имеет все черты, характерные для посткапиллярных звеньев микроциркуляторного русла. Венозные отделы капилляров сливаются в мелкие венозные сосуды, из которых образуются посткапиллярные венулы, отводящие кровь в более крупные коллекторы. Стенка посткапиллярных венул (рис. 1.5) состоит из слоя эндотелиальных клеток и расположенных над ними адвентициальных клеток. В стенках собирательных венул определяются единичные гладкие мышечные клетки, находящиеся преимущественно вблизи впадения посткапиллярных венул в более крупные вены.

Диаметр сосудов микроциркуляторного русла ворсин плаценты составляет: артериол $27,6 \pm 0,4$ мкм, прекапилляров

19,3±0,5 мкм, капилляров 8,6±0,4 мкм, посткапилляров 24,7±0,6 мкм, венул 43,2±1,0 мкм.

Анализ результатов микроскопического исследования плаценты показывает, что ее микроциркуляторное русло разделено на сегменты, каждый из которых принимает участие в кровоснабжении терминальной ворсины и имеет свои пути доставки и оттока крови. Такое строение сосудистой системы плаценты обеспечивает ее нормальное функционирование даже при выходе из строя сосудистой системы части ворсин или даже целой дольки плаценты.

Помимо описанных структур сосудистой системы плаценты, было обнаружено, что от магистральных артерий и вен плаценты отходят сосуды, неваккуляризирующие ворсины хориона. Эти сосуды соответственно делятся на более мелкие, переходящие в капилляры диаметром 3—6 мкм. Капилляры пронизывают всю ткань плаценты и характеризуются сравнительно низкой скоростью кровотока. Здесь же имеются капилляры с более широким просветом (12—16 мкм). Они обеспечивают прямое сообщение между пре- и посткапиллярами и, по-видимому, играют роль функциональных шунтов. При этом следует отметить, что количество посткапилляров и венул, не участвующих в трансплацентарном обмене, в плаценте содержится больше, чем прекапилляров и артериальных сосудов. Наименьшее количество капилляров в центре долек. Между капиллярами и другими сосудами разных долек анастомозов не обнаружено.

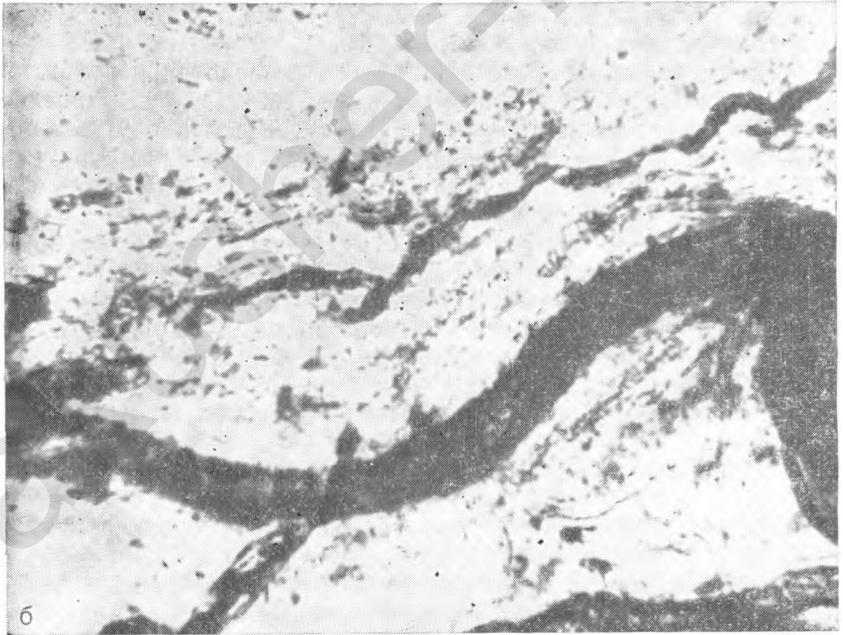
Таким образом, проведенные нами исследования показали, что сосудистая система плаценты имеет сегментарное строение. Деление на сегменты начинается с сосудов долек и заканчивается в терминальных ворсинах, где определяются все структурные единицы микроциркуляторного русла. При этом сегменты, участвующие в образовании ворсин, характеризуются тем, что содержат больше артериальных, чем венозных сосудов, а также большим диаметром длинных извилистых капилляров. Для сегментов, образующих сосудистую сеть плаценты, не участвующую в трансплацентарном обмене, характерны большее количество венозных сосудов, чем артериальных, и небольшой диаметр ячеистых капилляров. Вены, становясь все более крупными, переходят в стволы, затем — в магистральные и вены пуповины.

Схематично, хотя и менее точно, маточно-плодовое кровообращение можно представить так, как описывается в руководстве L. Needleman (1986) по ультразвуковой доплерометрии (рис. 1.6). Согласно данным автора, маточная артерия делится на аркадные, затем на радиальные, базальные и спиральные артерии, которые впадают в интервиллезные пространства. Плацентарные сосуды делят на третичные стволы, главный сосудистый ствол, ветви артерии и вены пуповины, артерию и вену пуповины.

Система маточно-плацентарного и фетоплацентарного кро-



а



б

Рис. 1.4. Микрососудистое русло плаценты (наливка по Ранвье). $\times 100$.
а — общий вид микрососудистого русла терминальной ворсины; б — артериолы;
в — капилляр; г — посткапилляры и вена.

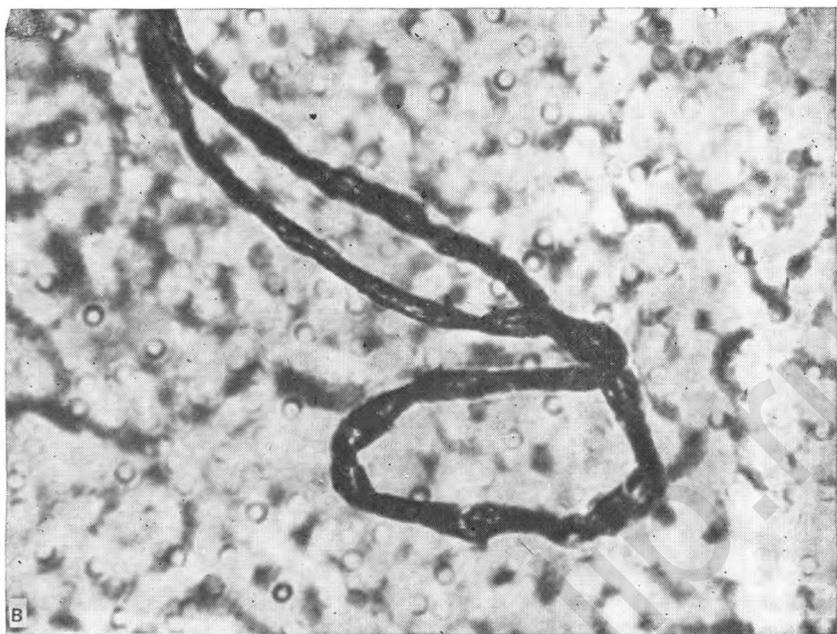




Рис. 1.5. Посткапилляры и венула (наливка по Ранвье). $\times 100$.

вообращения разделена плацентарной мембраной, в которую входят синцитиотрофобласт, соединительная ткань и эндотелий сосудов плаценты. Кровь плода и матери никогда не смешивается, и материнское маточно-плацентарное кровообращение обособлено от хориоэмбрионального.

Кровообращение в плаценте поддерживается сердечными сокращениями матери и плода. Как известно, регуляция кровообращения обеспечивает непрерывный кровоток в тканях и органах за счет изменений минутного объема крови и регионарных отделов сосудистого русла. Регуляцию кровообращения условно подразделяют на саморегуляцию и нейрогуморальную регуляцию. Саморегуляция заложена в самой конструкции системы кровообращения и обеспечивается взаимодействием ее с другими органами. Нейрогуморальная регуляция осуществляется сложным механизмом, состоящим из центрального звена, афферентного и эфферентного путей. Центральное звено представлено спинным мозгом, афферентное — рецепторными полями самой системы кровообращения, эфферентное — нервным и эндокринным отделами.

Матка имеет механизмы регуляции кровообращения. Ее сосудистая сеть характеризуется большой надежностью. В межворсинчатое пространство открывается около 500 сосудов. То же самое можно сказать и о плодово-плацентарном кровообращении. Плацента имеет сегментарное строение системы крово-

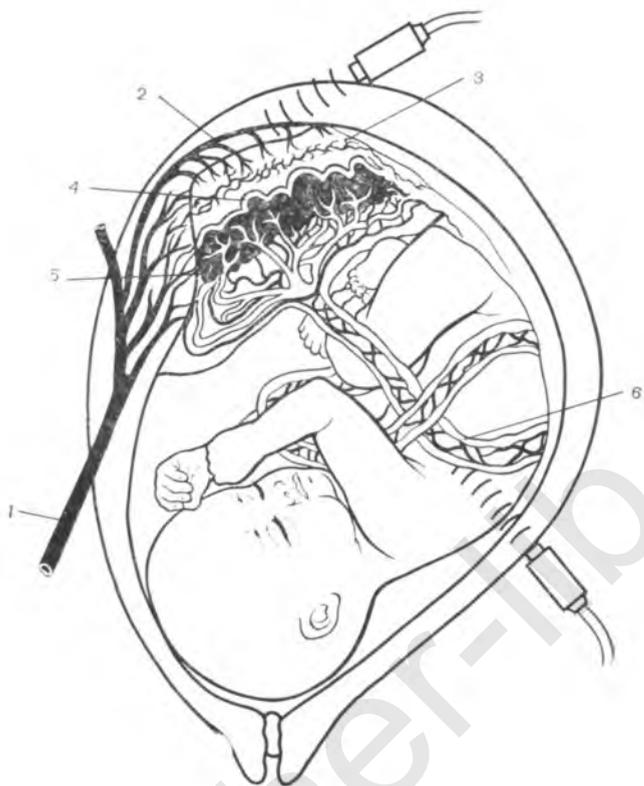


Рис. 1.6. Схема маточно-плацентарного кровообращения.

1 — маточная артерия; 2 — аркадная артерия; 3 — спиральная артерия;
4 — межворсинчатое пространство; 5 — сосуды плаценты; 6 — сосуды пуповины.

обращения, а общее количество терминальных ворсинок в зрелой плаценте достигает 50 млн.

Афферентная система матки представлена миелиновыми и безмиелиновыми нервами, расположенными в виде сплетений на участках миометрия, прилегающих к эндометрию, при этом нервные элементы сопровождают сосуды, направляющиеся в эндометрий. Их окончания выявляются как в строме, так и в адвентиции базальных и спиральных артерий. Нервные окончания имеются и в маточных венах. Наличие чувствительных нервных окончаний в сосудах матки и ее внутренней оболочке было доказано в исследованиях Н. Л. Гармашевой (1967). Центральная регуляция процессов кровообращения осуществляется по афферентным волокнам подчревного и тазового нервов. Эфферентное звено регуляции представлено гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системой.

Кровоток в материнской части плаценты имеет особенно-

сти, характерные только для отдела матки. В межворсинчатом пространстве отсутствуют детерминированные каналы для тока крови. Кроме того, межворсинчатое пространство имеет своеобразные иннервацию и лимфообращение, отличающиеся от таковых в других органах человека тем, что оно находится под воздействием двойной регуляции — со стороны матери и плода.

В исследованиях Н. Л. Гармашевой (1967) и S. Reynolds (1978) было установлено, что для кровотока через материнскую часть плаценты необходимы асинхронные сокращения сосудов и пульсовые колебания давлений в сосудистых руслах матери и плода. Ворсины хориона увеличиваются и уменьшаются в объеме в соответствии с ритмом сердечной деятельности плода, а это неизбежно отражается на кровяном давлении в межворсинчатом пространстве. В ином ритме происходят пульсовые колебания крови в межворсинчатом пространстве во время сокращений сердца матери. Кровь, поступающая из устьев спиральных артериол, доходит до хориальной пластинки. Избыток давления в межворсинчатом пространстве ликвидируется за счет оттока крови через венозные отверстия, находящиеся в базальной пластинке. По мнению Н. Л. Гармашевой, эти отверстия имеют очень большое значение для предохранения межворсинчатого пространства от повышения кровяного давления при совпадении пульсовых колебаний крови матери и плода.

Важную роль в регуляции маточно-плацентарного кровообращения играют ритмические сокращения спиральных артериол матки и циркуляторных мышц, расположенных в их устьях. Сокращения плацентарных сосудов плода, колебания тонуса матки, дыхательные движения грудной клетки матери — все это способствует оттоку крови от внутренних органов, а шевеления плода периодически изменяют кровяное давление в венозных и артериальных сосудах, связанных с плацентой, обеспечивая тем самым оптимальный плацентарный кровоток.

Регуляция фетоплацентарного кровообращения, помимо уже описанных механизмов, имеет также до конца не выясненные особенности. В артериях пуповины создается давление 60—80 мм рт. ст., в вене — 10—20 мм рт. ст., в артериях котиледона — 10 мм рт. ст., в нижней полой вене плода — от 0 до 2—5 мм рт. ст. Снижение давления в артерии пуповины составляет 0,48 мм рт. ст. [Reynolds S., 1951—1978]. Это свидетельствует об очень низком периферическом сопротивлении сосудов пуповины и плаценты, при этом движение крови осуществляется за счет очень большого диаметра сосудов и низкого гидростатического давления. Установлено, что диаметр сосудов пупочного канатика и плаценты во время беременности на 15—20% больше, чем после родов. Обнаружено также, что вена пупочного канатика по площади больше обеих артерий на 30%. Вена пуповины входит в плод через систему порталной вены и через венозный проток. Через печень плода проходит примерно $\frac{2}{3}$ крови, оттекающей от плаценты, через венозный проток — остав-

шаяся часть крови [Power G. et al., 1975]. Венозный проток имеет сфинктеры, регулируемые нервной системой плода. При сокращении этих сфинктеров $\frac{1}{3}$ крови поступает обратно в вену пуповины, поддерживая в ней относительно постоянное кровяное давление. Между артериями пуповины и нижней полой веной плода поддерживается значительный градиент давления.

Однако этих механизмов, по-видимому, все равно было бы недостаточно для поддержания оптимального кровотока по такому длинному пути, каким являются сосуды пуповины и плаценты. Определенное значение в регуляции кровообращения играют и вязкостные характеристики крови плода. В последние годы установлено, что в вене пуповины вязкость крови значительно ниже, чем в артериях. Кровь плода при величинах гематокрита, довольно высоких по сравнению с аналогичными во внеутробном периоде, обладает вязкостью в пределах физиологических колебаний, характерных для взрослых [Foley M. E. et al., 1978]. J. Воплар и соавт. (1971), М. Е. Foley (1978) объясняют это невысоким содержанием фибриногена и IgM в крови плода при физиологической беременности. При движении крови по сосудам плаценты эритроциты концентрируются в аксиальной зоне сосудов таким образом, что остается свободным от клеток крови пространство, контактирующее со стенкой сосуда. А. Todd (1971) было показано, что высокий уровень активаторов плазминогена в сосудистой стенке приводит к снижению вязкости крови у стенок сосудов. Снижение вязкости плазмы и повышение фибринолитической активности крови у плодов, по данным М. Е. Foley и соавт. (1978), может способствовать увеличению фетоплацентарного кровообращения.

Важное значение для плацентарного кровообращения имеет и открытый S. Reynolds (1953) принцип пульсометра в пуповине. Согласно данным этого автора, в конце беременности пуповинные артерии приобретают извилистый характер, при этом пуповина по своей ангиоархитектонике напоминает шнур, в котором вена оплетена двумя артериями на всем своем протяжении. Во время сердечного выброса крови у плода происходит расширение артерий, приводящее к сдавлению просвета вены, в результате чего по ней продвигается кровь. Наполнение вены может происходить во время диастолы сердца плода за счет закрытия сфинктеров в венозном протоке.

Таковы современные представления об особенностях кровоснабжения матки, маточно-плацентарных лакун и плодовой части плаценты.

ГЛАВА 2

ОСТРАЯ ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая плацентарная недостаточность может возникнуть как во время беременности, так и в процессе родов. Она проявляется в нарушении дыхательной функции плаценты, которое в зависимости от площади поражения приводит либо к острой внутриутробной гипоксии плода, либо к его гибели и прерыванию беременности. В связи с анатомо-физиологическими особенностями плаценты (отсутствие анастомозов между котиледонами) в развитии острой плацентарной недостаточности первостепенную роль играет нарушение маточно-плацентарного кровообращения. Наиболее часто эта патология возникает при преждевременной отслойке нормально расположенной и подлежащей плаценты, истинных инфарктах и псевдоинфарктах плаценты, интраплацентарных тромбозах и нодулярной ишемии. Определенное значение имеют также нарушения процесса имплантации и плацентации, изменения гормонального баланса в организме, механические и психические травмы.

2.1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причинами острого нарушения маточно-плацентарного кровотока и, следовательно, плацентарной недостаточности являются осложнения беременности и экстрагенитальные заболевания, возникающие в процессе гестации и родов, влияющие на состояние периферического кровообращения. К ним прежде всего относятся поздние гестозы (нефропатия, преэклампсия и эклампсия), хронические гломеруло- и пиелонефриты, сахарный диабет, грипп, острые респираторные вирусные инфекции и др. Нередко причиной острого нарушения кровообращения в плаценте являются аномалии ее расположения (предлежание, низкое прикрепление). Существует мнение о важной роли диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) в развитии острой плацентарной недостаточности, придают значение также аутоиммунным процессам как патогенетическому фактору в возникновении этой патологии. Определенное значение в качестве разрешающего фактора в развитии острой плацентарной недостаточности, особенно во время родов, имеют повышение артериального давления, короткая пуповина, быстрое излитие околоплодных вод при многоводии.

Известно, что состояние плода зависит от двух циркуляторных систем: материнской и плодовой. Наибольшее значение в

развитии острой плацентарной недостаточности имеет первая система, поскольку частичное или полное выключение материнского кровотока приводит к быстро развивающемуся некробиозу плацентарной ткани, чего не происходит при выключении плодовой части плаценты [Романовская Н. П., 1971]. В патогенезе острой плацентарной недостаточности ведущую роль играет острое нарушение децидуальной перфузии, переходящее в циркуляторные повреждения плаценты. При этом отмечаются значительные изменения стенок спиральных артерий децидуальной оболочки, их повышенная ломкость. Вследствие этого возникают гематомы, которые разрушают базальную пластину и распространяются на межворсинчатое пространство. Излившаяся кровь образует ретроплацентарную гематому и отслаивает плаценту от стенки матки.

Изменения, возникающие при острой недостаточности, зависят от степени зрелости плаценты. В зрелых ворсинах обычно возникают нарушения гемодинамики, в межворсинчатом пространстве — кровоизлияния и инфаркты. При незрелом хорионе гиперплазия капилляров может отсутствовать, просветы их узкие, спавшиеся, отмечаются явления пролиферации эндотелия. Такие явления чаще наблюдаются при преждевременной отслойке плаценты или нодулярной ишемии.

Патогенез острой плацентарной недостаточности зависит от ее формы. При остром геморрагическом инфаркте плаценты происходят изменения как в материнской, так и в плодовой частях плаценты. Большинство авторов считают, что при этой патологии первично возникают нарушения материнского кровообращения в межворсинчатом пространстве в результате изменений в спиральных артериях (гиперплазия внутреннего и среднего слоев, фибриноидный некроз, тромбозы, атеросклеротические изменения и спазм). Одновременно происходят резко выраженные расширение и кровенаполнение капилляров концевых ворсин, которые приводят к перерастяжению и разрыву капилляров. Геморрагический инфаркт плаценты переходит затем в стадию «белого инфаркта» (очаг некроза). Белые некрозы могут не являться истинными инфарктами, а представлять собой так называемые псевдоинфаркты. Псевдоинфаркты — это склерозированные, преимущественно створчатые ворсины, склеенные между собой большим количеством фибрина. В области белых некрозов местами образуются «цитотрофобластические кисты» [Жемкова З. П., Толчиева О. И., 1973].

К острой плацентарной недостаточности приводит образование интраплацентарных тромбов, которые не содержат элементов ворсин хориона и состоят из эритроцитов и нитей фибрина. Локальное прекращение плодового кровообращения в одном из котиледонов известно под названием «нодулярная ишемия». Эта патология приводит к острому расстройству дыхания плода и гипоксии.

Наиболее опасной для жизни матери и плода формой острой

плацентарной недостаточности является преждевременная отслойка нормальной или низко расположенной, а также предлежащей плаценты. Помимо образования ретроплацентарной гематомы, в генезе апоплексии плаценты ведущую роль играют застойные явления в межворсинчатом пространстве, возникающие вследствие острого нарушения оттока крови.

Преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты обычно предшествуют хронические нарушения маточно-плацентарного кровообращения, обусловленные либо поздним токсикозом беременных, либо экстрагенитальными заболеваниями. При этом последовательно возникают изменения в виде спазма микрососудов базального отдела децидуальной оболочки, повышения вязкости крови со стазом, агрегацией и лизисом эритроцитов, высвобождением тромбопластина и развитием ДВС-синдрома [Репина М. А., 1986]. Вследствие ухудшения микроциркуляции в плаценте изменяется эластичность сосудистой стенки и повышается ее проницаемость. В результате этого происходит разрыв стенок артериол и капилляров, образуются микрогематомы, которые, постепенно сливаясь, разрушают базальную децидуальную пластину плаценты. В этот процесс вовлекается и межворсинчатое пространство, что приводит к увеличению гематомы. При микроскопическом исследовании в межворсинчатой капиллярной системе выявляются скопления крови, особенно в базальных и средних отделах, что свидетельствует о тяжелых гемоциркуляторных расстройствах в плаценте. Подобные нарушения маточно-плацентарной циркуляции условно называют синдромом «шоковой плаценты» [Серов В. Н. и др., 1987]. Следует отметить, что сама преждевременная отслойка плаценты часто вызывает изменения в системе гемостаза, которые ухудшают течение ДВС-синдрома и приводят к развитию тяжелой геморрагической диатеза. При этом снижаются концентрация фибриногена и активность I, II, V, VII, VIII и XIII факторов крови на фоне тромбопении и повышения фибринолитической активности крови [Баскаков В. П., 1983].

2.2. КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина острой плацентарной недостаточности зависит от причины ее возникновения. Однако общим симптомом для всех форм острой плацентарной недостаточности является нарушение состояния плода, проявляющееся изменениями его сердечной деятельности и двигательной активности. Степень тяжести состояния плода зависит от величины пораженного участка плаценты. Считается опасным для жизни плода выключение из кровообращения более $\frac{1}{3}$ площади плаценты.

Клинические проявления преждевременной отслойки плаценты разнообразны и зависят от расположения плаценты (нормальное, низкое предлежание), локализации участка отслойки (центральное, по краю плаценты), размера отслоившейся части

плаценты и тяжести сопутствующей патологии). Наиболее выраженная клиническая картина наблюдается при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. Заболевание возникает остро и характеризуется появлением болей, вначале локализующихся в области расположения плаценты, а позднее распространяющихся на остальные отделы матки. Возможны кровяные выделения из влагалища, количество которых не соответствует тяжести состояния беременной. Могут возникнуть тошнота, головокружение, боли или неприятные ощущения в подложечной области. Быстро ухудшается общее состояние: кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, артериальное давление снижается, пульс становится частым, малого наполнения и напряжения. Тонус матки повышен, в области образования ретроплацентарной гематомы определяется выбухание, болезненное при пальпации, иногда с локальными признаками раздражения брюшины. Состояние плода быстро ухудшается. Эти признаки бывают менее выражены при небольшой площади отслойки или ее локализации вблизи края плаценты. При краевой отслойке нормально или низко расположенной плаценты перечисленные выше симптомы могут отсутствовать и единственным признаком патологии является наружное кровотечение, интенсивность которого зависит от площади отслойки плаценты.

Тяжесть клинических проявлений преждевременной отслойки плаценты зависит также от особенностей основного заболевания, обусловившего ее возникновение (поздние гестозы в «чистом виде» или возникающие на фоне гипертонической болезни, пиелонефрит, сахарный диабет и др.). При этом может развиваться тяжелая недостаточность жизненно важных органов: нарушения мозгового кровообращения, олиго- или анурия. Эти симптомы нередко маскируют проявления преждевременной отслойки плаценты.

Увеличение интервала времени от начала отслойки плаценты до родоразрешения приводит к возникновению симптомов нарастающей коагулопатии потребления с тромбоцитопенией [Репина М. А., 1986]. Появляется петехиальная сыпь на коже лица и верхних конечностей, в местах инъекций образуются гематомы с длительным кровотечением из места уколов. Нередко возникает обильное кровотечение после родоразрешения через естественные пути или во время операции кесарева сечения, обусловленное нарушением гемостаза вследствие коагулопатии в сочетании с атонией матки, которая пропитана кровью и теряет способность к сокращению (матка Кювелера). По мнению некоторых авторов, матка Кювелера является конечной стадией так называемого синдрома шоковой матки, который в свою очередь развивается в результате длительной ишемии матки, обусловленной массивной кровопотерей и геморрагическим шоком [Серов В. Н., и др., 1987].

Описан и другой вариант клинического течения преждевре-

менной отслойки плаценты [Репина М. А., 1986]. Он обусловлен истощением системы фибринолиза, чаще всего в связи с поздним токсикозом беременных. Массивного кровотечения может не быть, незначительное кровотечение удается купировать, но больная умирает от геморрагического шока и необратимых изменений в жизненно важных органах. Клиническими симптомами этого варианта заболевания являются одутловатость лица, пастозность и общий отек вследствие токсикоза. Могут появиться петехиальная сыпь на коже лица, шеи и груди, мраморность кожных покровов. У больной развиваются нарушения функции внешнего дыхания, анурия, коматозное состояние.

Ведущим симптомом отслойки предлежащей плаценты является кровотечение, выраженность и время возникновения которого зависят от степени предлежания и величины отслоившегося участка. При полном предлежании плаценты кровянистые выделения, как правило, возникают неоднократно во время беременности. При неполном предлежании плаценты (краевом или боковом) кровотечение чаще всего наступает незадолго до или в начале родов. Общее состояние беременной соответствует величине потери крови. Состояние плода нарушается лишь при значительной или массивной кровопотере в связи с развивающейся гемической гипоксией. При инфарктах плаценты обычно не наблюдается выраженная клиническая картина острой плацентарной недостаточности.

Диагностика острой плацентарной недостаточности основана на данных анамнеза, жалобах больной, клинических проявлениях и результатах дополнительных исследований (ультразвуковое сканирование, кардиотокографическое исследование плода и др.). Диагноз подтверждает результаты макро- и микроскопического исследований плаценты, которые проводят после родов.

Поскольку наибольшую опасность для жизни матери и плода представляет преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, очень важно своевременно диагностировать эту форму плацентарной недостаточности. Из анамнеза устанавливается наличие экстрагенитальных заболеваний или позднего токсикоза беременных, возникшего либо незадолго до появления первых симптомов отслойки, либо за несколько недель до него. Внезапно появившиеся боли в животе, сопровождающиеся ухудшением общего состояния и нередко небольшими кровянистыми выделениями из влагалища, являются первым признаком заболевания. Повышенный тонус матки, локальная болезненность и асимметрия матки, затруднения при прощупывании частей плода или невозможность их определения, отсутствие или нарушения его сердцебиения подтверждают диагноз.

При стертых формах или в сомнительных случаях установить диагноз помогает ультразвуковое сканирование, которое позволяет диагностировать начальные стадии этой патологии. Между стенкой матки и плацентой обнаруживают эхоотрицательное пространство, наличие которого свидетельствует о скоплении

Рис. 2.1. Отслойка нормально расположенной плаценты (эхограмма).

крови (рис. 2.1), причем величина гематомы может варьировать в широких пределах. При небольших размерах отслоившегося участка, когда нет препятствия к оттоку крови, на всем протяжении плаценты определяется щелевидная эхоотрицательная зона. В случаях центрального отделения плаценты выявляется ретроплацентарная гематома в виде эхоотрицательного овоида. Определенные трудности возникают при наличии сформированного сгустка, особенно небольшого размера. Диагностика при этом основывается лишь на локальном увеличении толщины плаценты. Ультразвуковое сканирование позволяет также определить функциональное состояние плода (изменения сердечной деятельности, двигательной и дыхательной активности, мышечного тонуса).

Диагноз краевой отслойки нормально или низко расположенной плаценты устанавливаются при наличии у беременной кровянистых



Рис. 2.2. Краевая отслойка предлежащей плаценты (эхограмма).

выделений из половых путей и отсутствии изменений общего состояния матери и плода. В таких случаях прежде всего следует исключить отслойку нормально расположенной плаценты (с ретроплацентарной гематомой) путем наружного акушерского исследования. Поскольку причинами кровотечения во время беременности могут быть разрывы варикозно-расширенных вен влагалища, эрозия, полипы или рак шейки матки, травма мягких тканей родовых путей, обязательно проводят осмотр шейки матки с помощью зеркал.

Отслойку предлежащей плаценты диагностируют на основании возникновения значительного кровотечения из половых путей в случае отсутствия симптомов преждевременной отслойки нормально и низко расположенной плаценты, а также патологии влагалища и шейки матки. Во время беременности и родов этот диагноз устанавливают на основании результатов последовательного обследования больной (оценки общего состояния, наружное акушерское исследование, осмотр стенок влагалища и шейки матки). В случае недоношенной беременности и возможности пролонгирования беременности (о которой судят по интенсивности кровяных выделений) нет необходимости во влагалищном исследовании. Это обусловлено тем, что данные о предлежании плаценты при закрытом зеве матки малодостоверны, а сама манипуляция может вызвать усиление кровотечения и привести к необходимости проведения срочного родоразрешения при незрелом плоде. В таких ситуациях можно поставить предположительный диагноз «подозрение на отслойку предлежащей плаценты», который в последующем после остановки кровотечения подтверждают или отвергают на основании результатов дополнительных специальных исследований (ультразвуковое сканирование, рентгеновезикография и др.) (рис. 2.2).

При доношенной или почти доношенной беременности и в родах для уточнения степени предлежания плаценты и состояния родовых путей при полной готовности большой операционной (к экстренному родоразрешению) следует провести влагалищное исследование. В том случае, если в области внутреннего зева (при раскрытии шейки матки на 4—5 см) обнаружена плацентарная ткань, полностью закрывающая его, диагноз полного предлежания плаценты не вызывает сомнений. Пальпация плодных оболочек и плацентарной ткани в области внутреннего зева или у его края свидетельствует о неполном предлежании плаценты. Степень острой плацентарной недостаточности определяется величиной кровопотери и состоянием плода.

Диагностика других форм острой плацентарной недостаточности (инфаркт, тромбоз, ишемия) во время беременности и в родах основывается лишь на внезапном и резком ухудшении состояния и гибели плода, которую обычно определяет сама беременная по прекращению его шевелений, а затем подтверждают результаты объективного исследования (аускультация и ультразвуковое сканирование). Состояние беременной, как правило, не

изменяется или даже улучшается (исчезают симптомы осложнений, связанных с беременностью). В случае небольших изменений в плаценте постепенно развиваются компенсаторные изменения, которые приводят либо к нормализации функции плаценты, либо к хронической плацентарной недостаточности.

2.3. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Профилактика острой плацентарной недостаточности основывается на раннем выявлении беременных, у которых существует опасность развития этой патологии. К ним относятся беременные с экстрагенитальными заболеваниями, обуславливающими микроциркуляторные расстройства (сердечно-сосудистые заболевания, нарушения жирового обмена, сахарный диабет, хронические гломеруло- и пиелонефриты и др.), поздним токсикозом беременных (нефропатия, преэклампсия, эклампсия), миомой матки, многоводием, перенашиванием беременности. Острая плацентарная недостаточность может возникнуть на фоне хронической, особенно при наличии синдрома задержки развития плода. Важное значение имеют рациональное ведение родов, исключающее грубое давление на матку, медленное выпускание околоплодных вод при многоводии, тщательное наблюдение за проведением стимуляции родовой деятельности (особенно с применением окситоцина).

Предотвратить возникновение острой плацентарной недостаточности можно, своевременно прерывая беременность в случаях длительного течения позднего токсикоза и тяжелых соматических заболеваний. В комплекс лечебных мероприятий, проводимых этим беременным, следует включать препараты, улучшающие маточно-плацентарное кровообращение, агрегацию тромбоцитов и реологические свойства крови. Необходимо провести коррекцию гемоконцентрации, выявляемой у беременных при поздних токсикозах и ряде соматических заболеваний. Она сопровождается повышением вязкости крови, уровня гемоглобина и увеличением количества эритроцитов. Ухудшая периферический кровоток, гемоконцентрация является одной из причин развития хронической формы ДВС-синдрома, хронического и остро нарушенного маточно-плацентарного кровотока [Koller O. et al., 1980; Sagen H. et al., 1982], приводя к развитию инфарктов плаценты, ее отслойке и другим изменениям.

Лечение острой плацентарной недостаточности, обусловленной преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, оперативное. Во время беременности и в I периоде родов показано кесарево сечение независимо от состояния плода. Во время операции решают вопрос о сохранении или удалении матки, поскольку имбибция миометрия кровью (матка Кювеле-ра) приводит к атоническому кровотечению. Одновременно проводятся мероприятия по профилактике или лечению коагулопатических нарушений. В случае возникновения отслойки плаценты

во II периоде родов следует при живом плоде наложить акушерские щипцы, при мертвом произвести краниотомию. В III периоде родов обязательно проводят ручное отделение плаценты и выделение последа с последующим ручным обследованием матки. Увеличение периода времени от начала отслойки нормально расположенной плаценты до родоразрешения приводит к увеличению маточно-плацентарной апоплексии и повреждению нервно-мышечного аппарата матки, поэтому недопустимо консервативное лечение преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Метод лечения отслойки низко расположенной плаценты определяется площадью отслоившегося участка и величиной кровопотери. В случае небольшой отслойки при недоношенной беременности можно провести консервативное лечение, направленное на снижение сократительной деятельности миометрия и улучшение гемостатических свойств крови. При доношенной беременности и значительном кровотечении показано кесарево сечение. В родах в качестве лечебного мероприятия следует произвести амниотомию, уменьшающую натяжение плодных оболочек и предотвращающую дальнейшую отслойку плаценты. В случае отсутствия эффекта необходимо срочное родоразрешение путем кесарева сечения.

Тактика врача при отслойке предлежащей плаценты зависит от степени предлежания и величины кровотечения. В случае массивной кровопотери при любом сроке беременности требуется экстренное родоразрешение путем кесарева сечения. При недоношенной беременности и небольшом кровотечении, склонном к прекращению, возможно консервативное лечение при тщательном наблюдении за беременной: токолитическая (инъекции сульфата магния, но-шпы, папаверина) и гемостатическая (переливание малых доз крови, викасол, аскорбиновая кислота) терапия, строгое соблюдение постельного режима. При доношенной беременности в случае полного предлежания плаценты необходимо родоразрешение путем кесарева сечения. В случае неполного предлежания плаценты вопрос об оперативном родоразрешении решают в зависимости от эффективности амниотомии. Если она не дала эффекта, то показано абдоминальное родоразрешение.

Острая плацентарная недостаточность, возникшая в результате обширного инфаркта или тромбоза межворсинчатого пространства и сопровождающаяся гибелью плода, обычно не отражается на общем состоянии беременной, поэтому в этих случаях не требуется экстренное лечение. Однако, поскольку антенатальная гибель плода и нарушение функции плаценты приводят к гемокоагуляционным и реологическим нарушениям или являются их следствием, необходимо осуществить родоразрешение в ближайшие 7—10 дней. Как правило, после предварительной подготовки шейки матки и миометрия проводят возбуждение родовой деятельности.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

При многих видах акушерской и экстрагенитальной патологии происходят изменения в плаценте. Однако они не всегда сопровождаются нарушениями ее функции, поэтому не во всех случаях осложненного течения беременности развивается плацентарная недостаточность. Она может возникнуть и у практически здоровых женщин в отсутствие каких-либо отклонений в течении беременности. В то же время, хотя корреляция между структурными изменениями плаценты и снижением ее функциональной способности еще неясна, гибель плодов и их заболевания ошибочно считают следствием плацентарной недостаточности. Однако неправильно отождествлять морфологические изменения в плаценте с ее недостаточностью без учета течения беременности и ее исходов для плода и новорожденного.

Определить частоту хронической плацентарной недостаточности очень трудно, поскольку отсутствуют точные критерии ее диагностики. Нередко плацентарную недостаточность отождествляют с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) плода. Это не совсем правильно, так как, во-первых, отставание в росте, развитии и питании плода может быть обусловлено факторами, не связанными с плацентой, во-вторых, накопленный в нашей стране и за рубежом опыт изучения этой патологии свидетельствует о большом разнообразии форм плацентарной недостаточности. Они связаны с характером, временем и длительностью воздействия неблагоприятных факторов на формирование и развитие плаценты, а также уровнем (локализацией) ее поражения.

В то же время ЗВУР плода любой этиологии практически всегда сопровождается теми или иными изменениями в плаценте, поэтому этот признак считают несомненным свидетельством наличия плацентарной недостаточности. Помимо этого, досрочное прерывание беременности (выкидыши и преждевременные роды), а также внутриутробная гибель эмбриона и плода, как правило, указывают на функциональную недостаточность плаценты, нередко сочетающуюся с ее структурными изменениями. В связи с этим верификацию плацентарной недостаточности как клинического синдрома целесообразно проводить по совокупности ее перечисленных выше проявлений.

Верификацию ЗВУР плода проводили ретроспективно после родов, оценивая новорожденного по перцентильям, разработанным в нашей стране (для ее европейской части) Г. М. Дементевой и соавт. (1984). При этом ЗВУР I степени диагностировали

при массе тела новорожденного между 25-м и 10-м перцентилями, II степени — между 10-м и 3-м и III степени — при массе соответствующей 3-му перцентилю и меньше. При изучении роста плода во время беременности к ЗУВР плода I степени относили несоответствие его размеров гестационному возрасту на 2 нед, II степени — на 3—4 нед и III степени — на 5 нед и более.

3.1. ЧАСТОТА, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Синдром плацентарной недостаточности имеет мультифакторную природу. К ее развитию могут привести заболевания матери, плода и плаценты.

Первичная плацентарная недостаточность формируется на ранних этапах развития плаценты как следствие воздействия разнообразных факторов (генетические, эндокринные, инфекционные и др.) на репродуктивные органы женщины, половые клетки и зародыш. Изменения в продуцировании и созревании гамет могут быть обусловлены воздействием некоторых физических факторов (ионизирующее излучение) или химических веществ, включая лекарственные препараты. Полноценность гамет при оплодотворении зависит от степени их зрелости. Более высокой вероятностью неполного созревания ооцита может быть у женщин в первые месяцы после появления менструаций или в период, предшествующий наступлению климакса, во время менструации, наступившей после аборта или родов, а также после прекращения гормональной контрацепции [Pescorari D., 1984]. Отрицательное влияние на формирование зародыша и плаценты оказывает овуляция, индуцированная лекарственными препаратами и происходящая на фоне приема психостимулирующих средств, которые влияют на функцию гипофиза. Оплодотворению перезревших яйцеклеток способствует так называемый естественный контроль рождаемости, т. е. ограничение половых сношений в пред- и постовуляторный период. Доказано существование зависимости между отклонениями в степени зрелости яйцеклетки и нарушениями имплантации [Iffy L., 1979].

Условия для имплантации яйцеклетки могут быть изменены в результате замедленного деления зиготы, нарушения васкуляризации эндометрия, недостаточности децидуальной ткани, которая чаще всего связана с гормональными расстройствами, атрофическими изменениями эндометрия после абортов, воспалительными заболеваниями и аномалиями развития полового аппарата женщины. Патология имплантации независимо от ее причины проявляется в нарушении васкуляризации и гипоплазии ворсин хориона. Может наблюдаться также гидрочическая дистрофия (отек) ворсин, которая приводит к атрофии хориального эпителия и гиповаскуляризации ворсин. В ряде случаев могут преобладать крупные отечные ворсины, почти полностью лишенные клеточных элементов стромы, сосудов и цитотрофобласта.

Хориальный эпителий представлен здесь истонченным слоем синцития с гомогенизированными ядрами. Слабое развитие децидуальной ткани приводит к беспорядочному разрастанию хориона, что обуславливает аномалии форм, расположения и прикрепления плаценты. Вследствие этого возникает первичная плацентарная недостаточность. Она может наблюдаться также при низком расположении, предлежании и приращении плаценты. Так, в области приращения плаценты отмечаются полное или частичное отсутствие децидуальной ткани и погружение якорных ворсин в миометрий. В большинстве случаев между ворсинами и миометрием располагается слой фибриноида, затрудняющий обменные процессы в системе мать—плацента—плод.

Таким образом, из приведенных выше данных видно, что в развитии первичной плацентарной недостаточности важную роль играют предшествующие данной беременности нарушения гормональной функции яичников, воспалительные заболевания половых органов, привычное невынашивание беременности, экстрагенитальные заболевания, сопровождающиеся гормональными и сосудистыми расстройствами, и др.

Важное значение в формировании плаценты имеют строение и степень развития сосудистой сети матки, наличие аномалий ее развития и миоматозных узлов. Определенную роль играют также нарушения адаптации материнского организма к беременности.

Вторичная плацентарная недостаточность развивается, как правило, на фоне уже сформированной плаценты вследствие осложненного течения беременности, обусловленного либо ее патологией (гестозы, угроза прерывания, низкая плацентация и др.), либо инфекционными и экстрагенитальными заболеваниями.

Вероятность возникновения плацентарной недостаточности зависит не только от действия многочисленных факторов внешней и внутренней среды, но и от преморбидного фона. Из факторов, предрасполагающих к развитию синдрома хронической плацентарной недостаточности, следует выделить социально-экономические и природные (регионарные). Механизмы действия факторов окружающей среды неоднозначны [Kuemmerle H. P., 1984]. К ним относятся механические повреждения и разрушения клеток (вследствие радиации, инфекции и др.), нарушения обменных процессов в системе мать — плацента — плод в виде дефицита энергетических веществ (кислорода, глюкозы, аминокислот и др.) или угнетения активности ферментов и процессов синтеза. Одной из вероятных ответных реакций на различные внешние воздействия является увеличение возбудимости матки, сопровождающееся повышением тонуса миометрия и нарушением лимфо- и кровотока.

Важным фактором, способствующим развитию недостаточности плаценты, сопровождающейся гипотрофией плода, является неполноценное питание женщины до и во время беременности. Прежде всего это касается недостаточного содержания в

дневном рационе белков, железа и витаминов. Известно, что если у матери наблюдаются явления гипопроteinемии, то транспорт аминокислот через плаценту к плоду снижается. Кроме того, во время беременности вообще возрастает потребность в белковых продуктах, поскольку в несколько сот раз увеличивается общее количество белка, синтезируемого плацентой [Rossi P., 1977]. Белок необходим для плода не только как пластический материал, но и для выработки большого количества секреторных белков — гормонов, ферментов, глобулинов.

Влияние других факторов на развитие плода и формирование плаценты изучено меньше [Ritchie J. W. R., McClure B. G., 1985]. Затруднения, возникающие при проведении исследований в этой области, обусловлены тем, что неудовлетворительные условия быта и труда нередко сочетаются с высокой частотой инфекционных и соматических заболеваний. Тем не менее получены данные, свидетельствующие о том, что задержка развития плода отмечается у каждой четвертой беременной, находящейся в плохих социально-бытовых условиях, и у каждой третьей, занимающейся тяжелым физическим трудом.

Результаты проведенных нами наблюдений показали, что у каждой четвертой—пятой беременной, проживающей в общежитии, отмечается отставание в росте и развитии плода, выявляемое уже во II и в начале III триместра. Характерно также, что часто возникает угроза прерывания беременности (24 %) и происходят преждевременные роды (12 %), свидетельствующие о наличии плацентарной недостаточности.

В литературе широко обсуждается вопрос об отрицательном воздействии на плод алкоголя, курения и наркотических препаратов вследствие поражения плаценты под их влиянием. Табачный дым представляет собой смесь газовых частиц, в состав которых входят четыре группы важнейших веществ: 1) канцерогены и коканцерогены; 2) раздражители; 3) никотин и 4) газы (окись углерода, цианистый водород и окиси азота) [Kuemmerle H. P., 1984]. Мнения о влиянии этих веществ на плаценту разноречивы. Однако ряд исследователей обнаружили у курящих женщин уменьшение массы плаценты и структурные изменения в ней, поэтому одной из причин хронической гипоксии и ЗВУР плода у курящей беременной считают плацентарную недостаточность. Поражения плаценты заключаются в децидуальном некрозе, уменьшении количества капилляров, истончении базальной пластины и увеличении содержания коллагена в строме ворсин хориона. Возможно возникновение так называемой никотиновой ангиопатии плаценты, характеризующейся длительным спазмом маточных сосудов, вследствие чего снижается маточно-плацентарный кровоток и развивается ишемия плаценты [Koss K. S. et al., 1980; Abel E. L., 1984]. При курении увеличивается содержание карбоксигемоглобина в крови, которое сочетается со значительным снижением P_{O_2} у плода. Хроническая гипоксия возникает также как следствие изменений в сосудах

плаценты, вене и артерии пуповины [Мирович Д. Ю., Мирович Е. Д., 1982]. Никотин свободно проникает через плаценту, при его высоких концентрациях нарушается проницаемость клеточных мембран. Нельзя также исключить вредное влияние так называемого пассивного курения, когда беременная женщина, находящаяся в помещении, где накурено, вдыхает никотин и тиоционат [Таболин В. А., Урывчикова В. А., 1986].

Влияние алкоголя на формирование и развитие плаценты неоднозначно. Алкоголь беспрепятственно проходит через плацентарный барьер. Продукт метаболизма этилового спирта (ацетальдегид) оказывает цитотоксическое, мутагенное и тератогенное действие на плодное яйцо и развивающийся эмбрион [Вегхейн П. В., Лейстнер Л., 1981]. При этом определяющим моментом в возникновении аномалий развития плодного яйца является нарушение второй фазы окисления ацетальдегида, которое зависит от активности альдегиддегидрогеназы. Ее специфическая активность значительно изменяется при поражении печени в результате алкоголизма.

Патология плаценты может быть обусловлена нарушением овуляции, имплантации и васкуляризации хориона, поскольку этиловый спирт обладает способностью изменять секрецию и выделение гонадотропинов, пролантина и кортикостероидов [Скакун Н. П. и др., 1980], а также синтеза гормонов самой плаценты. Важное значение в развитии алкогольного синдрома у плода и новорожденного имеют дистрофические изменения, нарушения микроциркуляции плаценты, недоразвитие или отсутствие одной из артерий пуповины [Кирюшенков А. П., 1986]. Экспериментально доказано, что более выраженное воздействие алкоголя наблюдается в период органогенеза, что в дальнейшем проявляется в уменьшении массы плаценты и плодов [Скосярева А. М., 1981].

Снижение напряжения кислорода в крови матери (гипоксия) любой этиологии приводит к нарушению формирования плаценты и развития плода. Хорошо известно, что в ответ на возникновение дефицита кислорода в организме женщины во время беременности компенсаторно развивается гипервентиляция. Снижение P_{CO_2} в крови вызывает уменьшение скорости переноса кислорода через плаценту, что приводит к уменьшению P_{O_2} в артериальной крови плода, при этом возникает также гипоксия самой плаценты [Longo L. D., 1972]. В ответ на тканевую гипоксию ускоряется плацентарный кровоток и повышается уровень гемоглобина в крови. Подобные изменения наблюдаются у беременных женщин, живущих в высокогорных районах, в условиях Заполярья, работающих в помещениях, в воздухе которых уменьшено содержание кислорода. Сравнительные исследования функции и структуры плаценты показали, что у женщин, живущих в высокогорных районах, в 3 раза чаще наблюдаются изменения формы плаценты, новорожденные имеют меньшую массу тела, а плацента — большие размеры по сравнению с

плацентами женщин, живущих в обычных условиях [Krüger H., Stella A. J., 1970]. Отмечено также выраженное уменьшение (в 2 раза) количества котиледонов в плаценте и значительное снижение экскреции эстриола у беременных женщин, живущих в условиях высокогорья. На формирование и функцию плаценты оказывают влияние возраст и некоторые конституциональные особенности беременной.

Плацентарная недостаточность, сопровождающаяся ЗВУР плода и хронической гипоксией, нередко наблюдается у первородящих женщин старше 35 лет. ЗВУР плода I степени выявлена у 13,8 % этих женщин (в популяции 13,3 %), II—III степени — у 5,9 % (в популяции 4,1 %). Угроза прерывания беременности отмечена у 28,6 % женщин старше 35 лет, выкидыши — у 12 %, преждевременные роды — у 16,7 %. Таким образом, осложнения, которые могут вызвать ПН, наблюдаются приблизительно у каждой третьей беременной старше 35 лет.

К факторам, предрасполагающим к развитию плацентарной недостаточности, относят также юный возраст беременных [Lalure G., Gaál F., 1978]. Юные первородящие (в возрасте 14—19 лет) составляют 12,2 % среди первородящих и 6,5 % среди всех беременных женщин. ЗВУР плода I степени наблюдается у 14,1 % из них, II—III степени — у 5,3 %. В то же время среди беременных, у которых отмечается ЗВУР плода, 8,6 % составляют юные первородящие. Тот факт, что у 17,9 % юных первородящих отмечена угроза прерывания беременности, у 8,4 % — преждевременные роды и у 9,1 % — выкидыши, позволяет предположить развитие плацентарной недостаточности у каждой четвертой из них. Возникновение нарушений функции плаценты у юных первородящих обусловлено отсутствием готовности организма девушки к беременности, а у некоторых из них — наличием общего или генитального инфантилизма.

Д. Ю. Цигиадзе и З. С. Хождаева (1985) выявили неодинаковое развитие плаценты у перво-, повторно- и многорожавших женщин, что отразилось на частоте рождения детей с признаками внутриутробной гипотрофии. Так, у первородящих частота ЗВУР плода среди мальчиков составила 1,6 %, среди девочек — 2,5 %, у повторнородящих — соответственно 5,6 и 6,3 %, а у многорожавших 16 и 13 %. По-видимому, увеличение частоты плацентарной недостаточности и ЗВУР плода у многорожавших женщин обусловлено гипоплазией матки.

Исследования, проведенные нами в одном из районов Москвы, показали, что выраженные различия в частоте ЗВУР плода у перво- и повторнородящих отмечаются при I стадии внутриутробной гипотрофии — соответственно 16,8 и 9,2 %. Частота ЗВУР плода II и III степени составила соответственно 5,3 и 2,8 %. Более низкая масса новорожденных выявлена у первородящих женщин (рис. 3.1), в то время как крупные дети (превышающие 75 % перцентиль) наблюдались в 1^{1/2} раза чаще у повторнородящих.

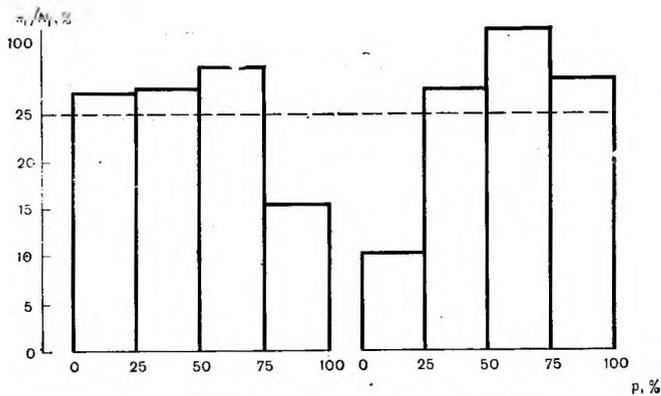


Рис. 3.1. Распределение массы тела новорожденных у первородящих (а) и повторнородящих (б).

Мы проследили зависимость массы новорожденных при повторных родах от массы тела детей при первых родах (рис. 3.2). Повторное рождение детей с небольшой массой отмечено у 16,9 % женщин, а среди женщин, у которых первые новорожденные были крупными, такие дети родились у 2,5 %, в то же время повторное рождение крупных детей наблюдалось у 51,9 % женщин, т. е. в $2\frac{1}{2}$ раза чаще. Плацентарная недостаточность также чаще ($p < 0,05$) развивалась у первородящих (33,8 %) по сравнению с повторнородящими (27,1 %).

Анализ зависимости частоты ЗВУР плода от роста и массы тела беременной показал значение их конституциональных особенностей. Установлена значительно более высокая (в 2 раза) частота ЗВУР плода у беременных с небольшим ростом (до 155 см), которые в популяции составляют 7,5 % (табл. 3.1).

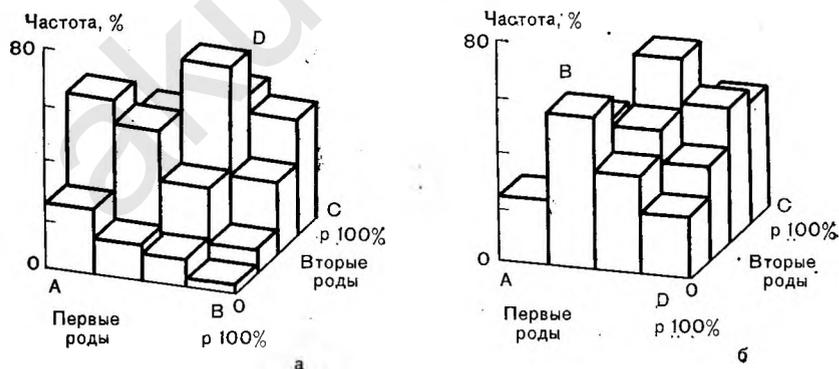


Рис. 3.2. Связь массы тела новорожденного при первых и повторных родах. а — вид со стороны оси АВ; б — вид со стороны оси АД.

Таблица 3.1
 ЧАСТОТА (В ПРОЦЕНТАХ) ЗВУР ПЛОДА
 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РОСТА БЕРЕМЕННЫХ

Рост, см	ЗВУР плода		ЗВУР плода отсутствует
	I степени	II—III степени	
До 155	24,6	8,2	67,2
155—159,5	12,0	4,2	83,8
160—164,5	12,9	3,5	83,6
165—169,5	8,4	4,2	87,4
170 и более	10,3	—	89,7

При изучении влияния массы тела у женщин в начале беременности на развитие плаценты и плода нами получены достоверные ($p < 0,05$) различия (почти в 3 раза) в частоте ЗВУР плода у беременных с массой тела до 60 кг по сравнению с беременными, масса тела которых больше: ЗВУР плода II—III степени выявлена у 6,2 % женщин первой группы и у 2,6 % второй. Однако особенно отчетливо влияние первоначальной массы тела на развитие плода выявляется у беременных, масса тела которых меньше 55 кг: 29 % детей, родившихся у этих женщин, имели массу тела ниже 25 % перцентиля по сравнению с 14 % у остальных.

По-видимому, помимо конституциональных факторов, на развитие и рост плода оказывает влияние уровень обменных и гормональных процессов, определяющих состояние материнского организма.

При изучении заболеваемости среди обследованных женщин установлена высокая частота осложненного течения беременности, обусловленного патологией беременности (84,1 %) и экстрагенитальными заболеваниями (21,7 %). Лишь 14 % беременных были абсолютно здоровы и 35 % из всей популяции можно было отнести в группу относительно здоровых беременных, поскольку выявленные осложнения (патологическое увеличение массы тела, однократное повышение артериального давления, умеренная анемия и др.) были кратковременными и практически не повлияли на течение беременности и состояние плода.

Представляют интерес результаты изучения течения беременности у 143 здоровых женщин. Из них первородящие составили 51 %, повторнородящие — 49 %. Возраст беременных не превышал 34 лет, юные первородящие составили 12,5 %, в возрасте от 30 до 34 лет — 8,3 %. У 93,7 % женщин были своевременные роды, у 6,3 % — преждевременные при сроке беременности 35—37 нед. Из всех детей, родившихся у здоровых женщин при несложненном течении беременности, у 13,3 % имелись признаки внутриутробной гипотрофии I стадии. Нарушений роста и развития плода II—III степени не выявлено. Таким образом, лишь у

6,3 % беременных можно предположить нарушения функции плаценты, которые привели к преждевременным родам. Причинами плацентарной недостаточности у $\frac{1}{3}$ из них могли послужить предшествовавшие аборт, у остальных причины не выявлены. Конституциональные особенности скорее всего не играют роли в развитии внутриутробной гипотрофии плода, если отсутствуют какие-либо дополнительные осложнения беременности и экстрагенитальные заболевания. Так, рост менее 155 см был у 12 (8,4 %) беременных, из них у одной произошли преждевременные роды и у 3 (у каждой четвертой) выявлено пониженное питание плода I степени.

Выраженные изменения в плаценте происходят при экстрагенитальных заболеваниях, которые играют важную роль в развитии первичной и вторичной плацентарной недостаточности (табл. 3.2). Из всех беременных с экстрагенитальными заболеваниями ЗВУР плода I степени установлена у 12,7 %, II—III степени — у 6,3 %. Однако в процессе беременности на состояние плода могла оказать влияние и присоединившаяся патология беременности.

Таблица 3.2
ЧАСТОТА (В ПРОЦЕНТАХ) ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ
И ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ
С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Заболевание	ЗВУР плода II—III степени	Угроза пре- рывания бере- менности	Преждевре- менные роды	Плацентарная недостаточ- ность
В популяции	4,1	22	8,3	30,6
Гипертоническая болезнь	8,1 *	26,7	11,6	37,2 *
Артериальная гипотензия	5,0	33,7 *	13,7 *	45 *
Пиелонефрит	8,3 *	22,9	3,8	34,4
Анемия	5,7	28,9 *	8,9	32,2
Ожирение	3,0	16,1 *	8,2	24,0 *

* Значительные отличия от общепопуляционных показателей.

Как видно из табл. 3.2, из экстрагенитальных заболеваний чаще всего встречаются нарушения жирового обмена (17,6 %). Однако ЗВУР плода при ожирении наблюдается реже, чем при любом осложнении беременности, — всего в 10,9 % случаев, при этом внутриутробная гипотрофия плода II—III степени выявлена лишь в 3,1 % наблюдений. Анализ роста и развития плода показал зависимость этих показателей от степени нарушения жирового обмена у беременных. Так, при ожирении I степени частота ЗВУР плода составила 2,9 %, II степени — 1,5 %, III степени — 7,1 %, частота плацентарной недостаточности — соответственно 23,4, 19,4 и 39,3 %. Следовательно, осложнения беремен-

ности и нарушения развития плода наблюдаются при выраженном нарушении жирового обмена.

Изучение размеров плаценты при этих состояниях позволило установить несоответствие между объемом плаценты и массой плода. Несмотря на нормальную площадь плаценты, объем ее при доношенной беременности был значительно ниже, чем в норме, и составлял, по данным В. Е. Радзинского (1985), 483 см^3 (при норме 561 см^3). В то же время при изучении объемных параметров маточно-плацентарного кровотока выявлено увеличение его в различных бассейнах (в зоне крупных маточно-плацентарных сосудов, межворсинчатом пространстве и во всем маточно-плацентарном бассейне) в ответ на снижение скорости кровотока в материнской части плаценты. Это увеличение было тем значительнее, чем выше была степень ожирения [Чернуха Е. А. и др., 1988].

Среди сердечно-сосудистых заболеваний следует выделить гипертоническую болезнь и вегетососудистую дистонию как факторы, влияющие на формирование и развитие плаценты. Мы рассматриваем вегетососудистую дистонию по гипертоническому типу как начальную стадию гипертонической болезни, поэтому анализируем их вместе, поскольку ведущим патогенетическим механизмом изменений в плаценте является артериальная гипертензия (АГ), обусловленная периферическим спазмом сосудов. Следует отметить, что крайне редко (в 0,2 % случаев) во время беременности к гипертонической болезни не присоединяется поздний токсикоз, поэтому, как правило, рассматривают их сочетанные формы.

В серии популяционных исследований установлена невысокая частота этой патологии (у 5,9 % беременных). Из них ЗВУР плода наблюдалась у 8,1 %, угроза прерывания беременности — у 26,7 %, преждевременные роды — у 11,6 %. Поскольку основной причиной перечисленных осложнений беременности являются нарушения структуры и функции плаценты, о наличии плацентарной недостаточности можно судить по частоте каждого из этих осложнений или их сочетания. При гипертонической болезни плацентарная недостаточность развивается более чем у $\frac{1}{3}$ беременных (37,2 %).

Возникшие в плаценте изменения могут быть первичными, особенно при гипертонической болезни I и II стадии, но они могут проявиться и вторично при обострении гипертонической болезни во время беременности. Тем не менее при АГ в плаценте происходят патологические изменения, наиболее выраженные у беременных с присоединившейся нефропатией. Плацента при гипертонической болезни имеет меньшую массу (513 г) и площадь (343 см^2), чем в норме ($610,5 \pm 4,1 \text{ г}$ и $283 \pm 5,6 \text{ см}^2$ соответственно). Минимальные масса (498 г), площадь (223 см^2) и объем (410 см^3) плаценты выявлены при сочетании гипертонической болезни с нефропатией. Поскольку межворсинчатое пространство занимает $45,6 \pm 0,16 \%$ всей площади плаценты [Радзин-

ский В. Е., 1985], можно полагать, что в этих условиях происходит ухудшение питания плода и снабжения его кислородом. Важную роль в этом процессе играют изменения в спиральных артериях (атероматоз, облитерация, тромбозы).

Результаты морфологических исследований плодовой части плаценты свидетельствуют о нарушении созревания ворсин хориона и более медленном их росте при АГ, что приводит к уменьшению активной поверхности хориона [Елымов В. А., 1986]. При АГ наблюдаются глубокие изменения в строении ворсин, характеризующиеся увеличением соединительной ткани, усилением коллагенообразования, особенно в субэпителиальных и подэпителиальных участках терминальных ворсин. Выявляются глубокие расстройства микроциркуляции в сосудах терминальных ворсин (стаз, агрегация эритроцитов, тромбообразование). Деструктивные и дегенеративные процессы сочетаются с признаками защитно-приспособительных реакций. Функция плаценты и состояние плода находятся в прямой зависимости от величины артериального давления и длительности обострений гипертонической болезни.

Значительный интерес представляют результаты исследований, проведенных с целью определения влияния артериальной гипотензии на состояние плаценты и плода [Бергман В. С., 1976; Бунин А. Т. и др., 1987]. При этой патологии отмечаются снижение ударного выброса и минутного объема сердца, а также повышение периферического сопротивления сосудов. Это приводит к замедленному поступлению крови в межворсинчатое пространство, снижению объемного кровотока в нем и венозному застою.

При изучении показателей кровотока в сосудах пуповины с помощью ультразвуковой доплерометрии выявлено замедление почти в 2 раза систолического и особенно диастолического тока крови в артериях пуповины у беременных с артериальной гипотензией, сопровождающейся ЗВУР плода [Бунин А. Т. и др., 1988]. Проведенные нами исследования показали, что ЗВУР плода при этой патологии отмечается у 5 % беременных. В то же время у этих беременных часто наблюдаются угроза прерывания беременности (33,7 %) и преждевременные роды (13,7 %), а частота плацентарной недостаточности достигает 45 %. Следует отметить, что артериальной гипотонии беременных не придают должного значения как фактору, предрасполагающему к развитию плацентарной недостаточности.

Частота пороков сердца (приобретенных и врожденных) в популяции, по нашим данным, составляет 1,5 %. У больных с пороками сердца не зарегистрировано рождение детей с признаками внутриутробной гипотрофии. В то же время имеются указания на увеличение в последнее время частоты родов у женщин с пороками сердца — от 1 до 7 % [Ванина Л. В., 1971; Елисеев О. М., 1975, 1982]. При этом отмечается уменьшение числа беременных с приобретенными пороками сердца и увеличение

частоты родов при врожденных пороках сердца, которые составляют 1,9 % от общего количества родов. Влияние на плод кардиальной патологии зависит не только от формы порока сердца и методов их оперативной коррекции, но и от состояния кровообращения. Частота ЗВУР плода составляет 6 %, перинатальная смертность — 15 % [Дидина Н. М., Ефимочкина В. И., 1986]. Среди женщин с врожденными пороками сердца (тетрада Фалло, синдром Эйзенменгера) частота рождения детей с признаками внутриутробной гипотрофии достигает 60 %. Количество преждевременных родов варьирует в больших пределах и у женщин с искусственными клапанами составляет 10,8 % [Кузьменко З. П., 1987]. По-видимому, плацентарная недостаточность у беременных с пороками сердца является частым осложнением. Можно полагать, что нарушения функции плаценты связаны с изменениями газообмена и метаболизма в связи с недостаточностью кровообращения.

При обследовании беременных с ревматическими пороками сердца Т. Н. Грановская и соавт. (1983) установили, что активность ревматического процесса не оказывала выраженного влияния на состояние фетоплацентарной системы. Наибольший интерес представляла вторая половина беременности (III триместр), когда в условиях сердечной декомпенсации у больных с пороками сердца в связи с недостаточностью компенсаторно-приспособительных реакций в системе плацента — плод наблюдалась задержка роста плода. При этом у таких больных была установлена различная динамика содержания ПЛ, ТШФ, Э₃. После хирургической коррекции пороков сердца и улучшения гемодинамики заметно улучшались состояние фетоплацентарной системы, а также развитие и рост плода.

Авторами отмечено, что у беременных с приобретенными пороками сердца патогенетически обусловленные изменения в плаценте лежат в основе функциональных изменений, в частности нарушения динамики ПЛ, ТШФ и Э₃. На плодовой поверхности плаценты они обнаружили выпадение большого количества фибрина, а в строме плаценты и стенках сосудов — прогрессирующую дезорганизацию. Это приводило к коллагенизации стромы ворсин и стенок сосудов, в результате чего нарушалась транспортная функция плаценты и тем самым создавались неблагоприятные условия для развития плода.

Следовательно, при сердечно-сосудистой патологии в плаценте преобладают дистрофические и дисциркуляторные процессы, степень выраженности которых зависит от тяжести заболевания. В отличие от других причин плацентарной недостаточности сердечно-сосудистые заболевания не сопровождаются нарушением созревания плаценты.

Среди причин плацентарной недостаточности одно из первых мест занимает хронический гломеруло- и (или) пиелонефрит. Клинически заболевание чаще всего впервые проявляется во время беременности (гестационный пиелонефрит). Частота пиело-

нефрита, по нашим данным, составляет 10,8 %, при этом у 6,6 % женщин пиелонефрит был диагностирован до беременности. ЗВУР плода выявлена у 8,3 % беременных с пиелонефритом, угроза прерывания беременности отмечена у 22,9 %, преждевременные роды — у 3,8 %. У каждой третьей беременной (34,4 %) возникла плацентарная недостаточность.

При хроническом пиелонефрите наблюдаются выраженные изменения в плаценте. Характерными являются нарушения ее созревания и воспалительные изменения. В плаценте выявляют очаги ишемии и кровоизлияний, отложения фибриноида. В строме терминальных ворсин обнаруживают фиброз, очаговые отложения солей извести, локальные сужения артериальных сосудов вплоть до их облитерации. Существует связь между тяжестью заболевания и морфологическими изменениями плаценты [Черкасова А. А., 1983]. При латентно протекающем пиелонефрите в плаценте выявляют незначительные очаговые изменения, которые не влияют на функцию плаценты. При хроническом пиелонефрите с частыми обострениями во время беременности в плаценте обнаруживают множественные дистрофические изменения, очаговые некрозы децидуальных клеток, чередующиеся с воспалительной инфильтрацией ткани. В терминальных ворсинах хориона наряду с лейкоцитарной инфильтрацией и отеком стромы наблюдаются дистрофия и десквамация хориального эпителия, некроз части ворсин. Подобные изменения в материнской и плодовой частях плаценты обуславливают нарушения ее функции, а степень влияния их на состояние плода зависит от сохранности и характера компенсаторно-приспособительных реакций. Следует отметить, что нарушения микроциркуляции сопровождаются выраженными изменениями реологических и коагуляционных свойств крови, что отражается на гемодинамике плодовой и материнской части плаценты.

Масса и площадь плаценты уменьшены на 10—20 %. Отмечается удлинение пупочного канатика в среднем на 10 см [Черкасова А. А., 1983]. Подобные изменения обуславливают высокую частоту внутриутробной гипотрофии плода и новорожденно-

го. Частым осложнением беременности является анемия, которая отмечается у 23 % беременных. Анализ причинной связи возникновения плацентарной недостаточности и умеренной анемии во время беременности показал, что в отсутствие эффекта от лечения и при длительном течении заболевания, несмотря на умеренность процесса (уровень гемоглобина не ниже 100 г/л), нарушается функция плаценты. Плацентарная недостаточность при анемии обусловлена резким снижением уровня железа не только в материнской крови, но и в плаценте [Горячев В. В., 1987]. Это приводит к нарушению активности дыхательных ферментов в синцитиотрофобласте и транспорта железа к плоду.

При ЗВУР плода II и III степени в плаценте выявлено низкое содержание негеминного железа ($762,9 \pm 28,6$ по сравнению

с $1081,7 \pm 44,8$ нмоль/л в норме), а это оказывает отрицательное влияние на транспорт кислорода. Известно, что если уровень гемоглобина в крови матери снижается до 6 г/л, то транспорт кислорода снижается почти на 23 %, а P_{O_2} в капиллярах терминальных ворсин — на 21 % [Longo L. D., 1981]. Однако при сохранении компенсаторно-приспособительных механизмов в системе мать — плацента — плод нормальный транспорт кислорода к плоду осуществляется в этих условиях за счет ускорения маточно-плацентарного кровотока. В результате этого, несмотря на анемию у матери, у плода может отмечаться нормальное содержание газов и КОС крови вплоть до родов. Нарушения газообмена в системе мать — плод возникают только во II периоде родов. При сочетании анемии с другой патологией беременности происходит нарушение не только газообмена, но и питательной функции плаценты.

Одной из причин плацентарной недостаточности является сахарный диабет. Это заболевание относится к факторам высокого риска пренатальной патологии [Fekete M., Jarai J., 1978]. Механизм развития плацентарной недостаточности сложен: нарушения метаболизма, гормональные расстройства, изменения иммунного статуса в системе мать — плод и др. Плацентарная недостаточность характеризуется нарушением созревания плаценты (замедленное или преждевременное развитие) с увеличением или уменьшением ее массы в сочетании с инволютивно-дистрофическими и дисциркуляторными процессами. В связи с этим размеры и масса плаценты при сахарном диабете матери зависят не только от длительности и стадии заболевания, но и от типа созревания плаценты. Очень большие размеры плаценты наблюдаются при длительности диабета до 10 лет и отсутствии сосудистых осложнений, небольшие размеры — при длительном течении заболевания, сопровождающегося ангиопатиями.

Нарушения углеводного, жирового и белкового обмена оказывают отрицательное влияние на формирование и развитие плаценты, в частности, нами был выявлен локальный некроз синцитиотрофобласта разной степени выраженности. Обнаруженные нами при морфологическом и электронно-микроскопическом исследовании изменения позволяют установить некоторое сходство между плацентами при сахарном диабете и иммуноконфликтной беременности [Федорова М. В., Калашникова Е. П., 1986]. При сахарном диабете матери у 14,3 % плодов нами выявлена ЗВУР I степени, что находится в пределах популяционных величин; ЗВУР плода II—III степени не наблюдали совсем.

Очень близка к сахарному диабету по характеру изменений в плаценте изосерологическая несовместимость крови матери и плода. В основе плацентарной недостаточности при этой патологии также лежат нарушения созревания плаценты, что и определяет развитие и рост плода. Характерным признаком является замедленное созревание плаценты. Результаты морфологических исследований плаценты при этой патологии свидетельствуют о

глубоком повреждении структурных элементов хориона и нарушении его функций. Значительное уменьшение обменной поверхности и объема межворсинчатого пространства приводит к уменьшению транспорта биологически активных веществ между организмом матери и плодом. Характерны значительная масса и размеры плаценты, однако развитие плода при этом остается нормальным. При отечной форме гемолитической болезни плода масса плаценты может достигать 2000—2600 г, при желтушно-анемической составляет 800—1000 г. Диаметр плаценты увеличивается до 25 см, толщина — до 3—5 см.

Наблюдается и другой вариант развития плаценты при этой патологии — ее преждевременное созревание, сопровождающееся задержкой роста и развития плода вследствие нарушений процессов синтеза белка, снижения активности ферментов. Сущность плацентарной недостаточности при иммунном конфликте изучена недостаточно.

Частота изосерологической несовместимости, по данным популяционных исследований, невелика — 1,8 %. При резус-конflikте ЗВУР плода II—III степени выявлена у 8,4 % беременных, в 2 раза выше, чем в популяционной группе. Однако при концентрации беременных с этой патологией в специализированных учреждениях число детей с признаками внутриутробной гипотрофии увеличивается при резус-конflikте до 15—20 %, при групповой несовместимости до 19%. Следует отметить высокую частоту преждевременных родов при резус-конflikте (22,2 %), при АВ0-несовместимости (18,8 %), угрозе прерывания беременности — соответственно 33,3 и 9,4 %, а также плацентарной недостаточности — 54,5 и 25,7 %. Отмечается высокая перинатальная смертность — соответственно 111‰ и 63‰.

Из осложнений беременности, играющих важную роль в развитии плацентарной недостаточности, чаще всего встречаются гестозы. Частота водянки беременных составляет 34,4 %, нефропатии — 26,8 %. Данные о течении и исходах беременности при гестозах представлены в табл. 3.3. Полученные нами данные показали, что у каждой третьей—четвертой беременной (28,3 %) нефропатия и водянка развиваются во II триместре и

Таблица 3.3
ЧАСТОТА (В ПРОЦЕНТАХ) ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ
ПРИ ГЕСТОЗАХ

Осложнение	Водянка	Нефропатия
ЗВУР плода	2,8	4,8
Угроза прерывания беременности	23,4	19,8
Преждевременные роды	6,8	8,5
Поздние выкидыши	1,0	0,3
Перинатальная смертность	1,4	1,8

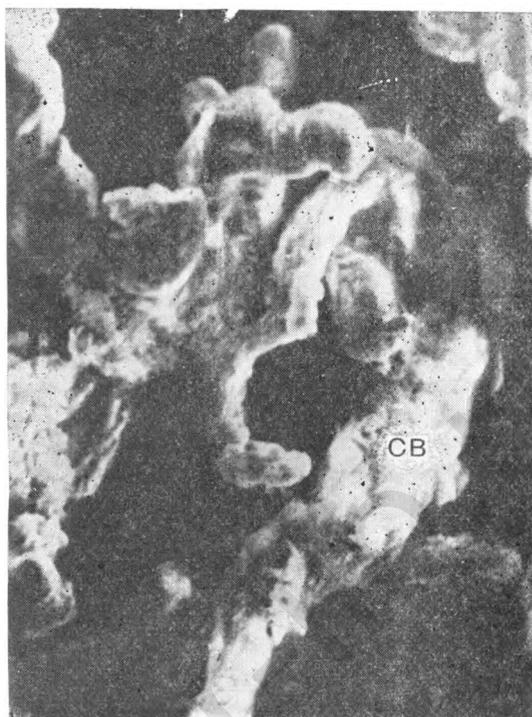
сохраняются длительно. ЗВУР плода почти в 2 раза чаще наблюдается при нефропатии. Частота остальных осложнений беременности (таких, как плацентарная недостаточность) практически одинакова. Следует отметить, что у $\frac{1}{3}$ беременных, у которых отмечалась ЗВУР плода, нефропатия наблюдалась со II триместра беременности и длительность ее составила более 8 нед.

Развитие плацентарной недостаточности при гестозах обусловлено несколькими факторами: 1) нарушением оттока крови из плаценты вследствие отека тканей и замедления кровотока; 2) недостаточным поступлением крови в межворсинчатое пространство в результате периферического спазма, атероматоза и тромбоза сосудов; 3) изменениями плодово-плацентарного кровотока аналогичного характера; 4) расстройствами реологических и коагуляционных свойств крови матери и плода; 5) нарушениями метаболизма (белкового и других видов обмена веществ).

Величина плаценты зависит от вида и длительности течения гестоза. Самые большие площади (433 см^2 при норме 283 см^2), объем (916 см^3 при норме 562 см^3) и масса (714 г при норме 610 г) плаценты наблюдаются при водянке беременных и кратковременной нефропатии I степени [Радзинский В. Е., 1983], минимальные размеры и масса (223 см^2 , 410 см^3 и 498 г) — при нефропатии, развившейся на фоне гипертонической болезни и ожирении. Неблагоприятным фактором является сочетание нефропатии с хроническим пиелонефритом. Как показали исследования Э. М. Алиевой и соавт. (1988), масса плаценты зависит в основном от длительности и тяжести нефропатии: она составляет в среднем $528,7 \pm 60 \text{ г}$ при нефропатии легкой степени длительностью до 3 нед и $352,7 \pm 20,6 \text{ г}$ при тяжелой нефропатии продолжительностью более 8 нед.

Результаты морфологических исследований плаценты свидетельствуют о преобладании в ней инволютивно-дистрофических и циркуляторных нарушений. Наиболее ранними являются изменения в сосудах децидуальной оболочки (спазм спиральных артерий, явления стаза). Прогрессирование гестоза приводит к атероматозу спиральных артерий с жировым перерождением и некрозом их стенок. Подобные изменения существенно уменьшают приток крови в межворсинчатое пространство, способствуют ишемии плаценты, развитию инфарктов. Морфометрические исследования выявили снижение почти в 2 раза удельного объема сосудистого русла плодовой части плаценты, уменьшение объема хориального эпителия и периферического трофобласта [Алещенко И. Е., 1987]. Вместе с тем всеми исследователями подчеркивается достоверное увеличение отложений материнского и плодового фибриноида. Трансформация терминальных ворсин наблюдается при тяжелых формах токсикоза (рис. 3.3, 3.4). Наличие полнокровных, фибриноидно-измененных, отечных и склерозированных ворсин приводит к выключению их из трансплацентарного обмена [Павлова Т. В., 1986].

Рис. 3.3. Измененное ворсинчатое дерево при нефропатии III степени и ЗВУР плода. Сканирующая электронная микроскопия. $\times 250$.



Угроза прерывания беременности может быть одновременно причиной плацентарной недостаточности и ее следствием. По частоте возникновения (22 %) она занимает второе место среди всех осложнений беременности (табл. 3.4). ЗВУР плода I, II и III степени наблюдается у каждой пятой—шестой женщины (17,6 %), у которой возникла угроза прерывания беременности.

Частота задержки роста и развития плода в основном зависит от длительности клинических проявлений угрозы прерывания и сочетания этой патологии с другими заболеваниями. При существовании угрозы прерывания беременности в течение трех триместров частота ЗВУР плода составляет 25 %, при сочетании с нефропатией — 16,9 %, умеренной анемией — 21,6 %, острыми инфекционными заболеваниями — 23 %.

Изучение влияния угрозы прерывания на исход родов и состояние плода у 280 беременных позволило прийти к заключению, что у этого контингента больных развивается как первичная, так и вторичная плацентарная недостаточность [Федорова М. В. и др., 1986]. Первичная плацентарная недостаточность чаще развивается у женщин, в анамнезе которых имеются указания на гинекологические заболевания, самопроизвольные выкидыши, неразвивающуюся беременность, искусственные аборты. Угроза прерывания беременности возникает у 39—47 % женщин, страдающих воспалительными заболеваниями половых

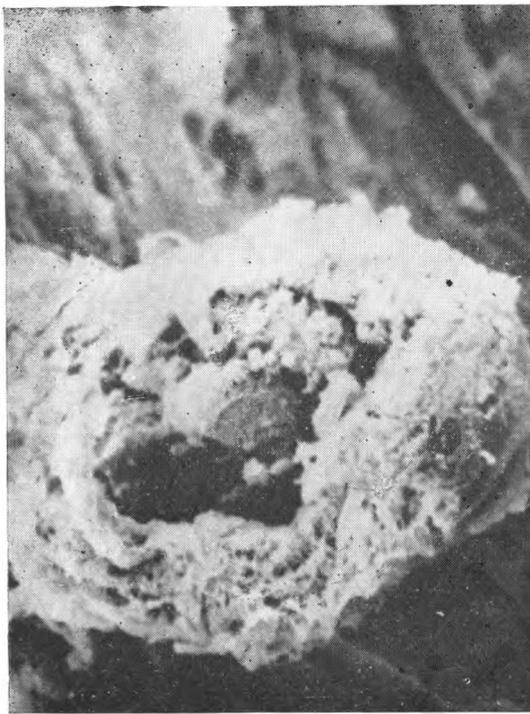


Рис. 3.4. Десквамация синцитиотрофобласта терминальной ворсинки. Сканирующая электронная микроскопия. $\times 1100$.

органов, дисфункцией яичников, опухолями яичников. Из 185 женщин, имевших в анамнезе от 1 до 4 самопроизвольных выкидышей, угроза прерывания беременности наблюдалась у 68 (36,8%), при этом преждевременные роды — у 20 (10,8%). Следует отметить, что ЗВУР плода у 17,7% этих беременных было существенно выше, чем в популяции. Плацентарная недо-

Таблица 3.4
ЧАСТОТА (В ПРОЦЕНТАХ) ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ
И ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У ЖЕНЩИН С АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Патология	ЗВУР плода II—III степени	Поздние выкидыши	Преждевре- менные роды	Плацентарная недостаточ- ность
В популяции	4,1	22	8,3	30,6
Гестозы	3,7	21,8	7,5	30,3
Угроза прерывания бе- ременности	3,4	100	13,2	100
Изосерологическая несо- вместимость крови мате- ри и плода	8,4	33,3	22,2	32,6
Мнома матки	—	42,8	11,4	46

статочность развивается почти у половины (47,6 %) женщин, имевших в анамнезе самопроизвольные выкидыши. Частота плацентарной недостаточности значительно возрастает у беременных, у которых в анамнезе имелось 3 искусственных аборта и больше.

Клинические признаки первичной плацентарной недостаточности появляются сравнительно рано, уже в 17—19 нед беременности. У некоторых женщин в ранние сроки беременности выявляют признаки отставания роста эмбриона и плода.

Вторичная плацентарная недостаточность развивается в конце II — начале III триместра беременности вследствие длительного повышения тонуса матки. В связи с различной этиологией нарушений функции плаценты при угрозе прерывания беременности изменения в ней неоднозначны и зависят от многих факторов, в том числе от причин невынашивания беременности и степени развития компенсаторно-приспособительных изменений в плаценте. По нашим данным, несмотря на проводимую терапию, угроза прерывания беременности заканчивается самопроизвольными выкидышами в 6,8 % случаев, преждевременными родами — в 13,6 % и родами в срок — в 79,6 %.

Среди женщин, у которых в разные сроки беременности возникали самопроизвольные выкидыши, лишь у 5,3 % плацента оказалась неизменной, у 12 % патологические изменения обнаруживались лишь в децидуальной оболочке, а у 82,7 % выявлены изменения в плаценте, в основном обусловленные замедлением дифференцировки ворсин хориона [Федорова М. В., Калашникова Е. П., 1986].

Изменения в плаценте при преждевременных родах, связанных с привычным невынашиванием беременности, характеризуются преждевременным созреванием хориона, особенно его стромальных структур. Плацента при преждевременных родах, не связанных с привычным невынашиванием, характеризуется незрелостью ее структуры, сочетающейся с дистрофическими и циркуляторными изменениями.

Причинами преждевременного прерывания беременности, сопровождающегося плацентарной недостаточностью, являются аномалии прикрепления и преждевременная отслойка плаценты. Причины предлежания и низкого прикрепления плаценты разнообразны: замедленное деление зиготы, недостаточное развитие децидуальной ткани в связи с гормональными расстройствами или атрофическими и воспалительными изменениями эндометрия и др. Это приводит к нарушению васкуляризации эндометрия, ухудшению условий имплантации и плацентации. Кроме того, недостаточное развитие децидуальной ткани обуславливает избыточное разрастание хориона и аномалии формы плаценты (пленчатая, окончатая, поясная, подковообразная, многодольчатая, с добавочными долями и др.). Неблагоприятное влияние на плод может оказывать пленчатая, поясная и окруженная валиком или ободком плацента. Разновидностью пленчатой плаценты

является обширное разрастание хориальной ткани, занимающее практически все стенки матки.

Частота низкой плацентации изменяется по мере развития беременности. По данным разных авторов, в конце I триместра беременности низкое расположение хориона наблюдается в 10—40,9 % случаев, во II триместре — в 11—45,3 %, но к концу беременности оно сохраняется в 6,0—22,7 % [Пенев И. и др., 1984; Хачапуридзе В. В., 1987; Ruparelia S., Chapman A., 1985]. По нашим данным, при угрозе прерывания беременности частота низкой плацентации составляет 49 % в I триместре, 36 % во II триместре и 29,5 % к концу беременности. Преждевременные роды наступили у 10 % беременных, а внутриутробная гипотрофия плода наблюдалась у 15 %. Следовательно, низкая плацентация является одним из факторов, нарушающим функцию плаценты.

Переношенная беременность всегда сопровождается изменениями в плаценте. Обычно она имеет вторичный характер — возникают в результате пролонгирования беременности, и тогда в плаценте преобладают признаки «физиологического старения». Однако не исключено, что одной из причин перенашивания беременности являются отклонения в структуре и развитии плаценты. По данным разных авторов, частота переношенной беременности варьирует от 1,4 до 14 %, в среднем составляя 8 % [Чернуха Е. А., 1982]. В структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности перенашивание беременности занимает одно из первых мест. Нередко в I и II триместрах беременности возникает угроза ее прерывания, а в III триместре — внутриутробная гипотрофия плода I—II степени. В этих случаях в плаценте выявляются различные признаки незрелости хориона.

Степень патологических изменений в плаценте при переношенной беременности коррелирует с состоянием плода и новорожденного. При рождении живых детей без признаков асфиксии в плаценте наряду с признаками незрелости выявляют очаги компенсаторного роста ворсин с хорошей васкуляризацией [Жемкова З. П., Топчиева О. И., 1973]. При гипоксии плода и асфиксии новорожденного компенсаторная гиперплазия капилляров отсутствует, обнаруживаются задержка васкуляризации и склеротические изменения стромы ворсин. В случаях антенатальной гибели плода при переношенной беременности в плаценте возникают выраженные изменения [Грищенко В. И., Яковцева А. Ф., 1978]. Они проявляются склерозом, очаговым гиалинозом, фибриноидным некрозом и обызвествлением в децидуальной оболочке, ветвистом хорионе и плодных оболочках. Стенки сосудов ворсин утолщены, склерозированы. Просвет их сужен, местами облитерирован. Строма ворсин склерозирована. Синцитиотрофобласт истончен, имеется много «голых» ворсин, нефункционирующих синцитиальных узелков. Дистрофические и инволюционные процессы, характерные для переношенной бере-

менности, являются морфологической основой для развития плацентарной недостаточности.

Фактором риска в отношении развития плацентарной недостаточности считают миому матки, особенно при больших размерах опухоли и локализации плаценты в области ее расположения. И. С. Сидорова (1985) выделяет две группы риска развития плацентарной недостаточности — низкую и высокую. К группе с низким риском относят женщин до 35 лет без тяжелых экстрагенитальных заболеваний с миоматозными узлами преимущественно подбрюшинной локализации или с межмышечно расположенной опухолью небольших размеров. Длительность существования миомы матки у них не превышает 5 лет.

В группу с высоким риском включают первородящих женщин в возрасте 36 лет и старше с преимущественно межмышечно расположенными узлами больших размеров. Помимо этого, при центрапетальном росте миомы, подслизистой и шеечной локализации опухоли, нарушении кровообращения в миоматозном узле, а также у больных после консервативной миомэктомии высока вероятность нарушения функции плаценты. Усугубляет нарушения в системе мать—плацента—плод также наличие у беременных с миомой матки экстрагенитальных заболеваний и гестозов.

Изучение частоты плацентарной недостаточности при миоме матки у беременных группы высокого риска позволило установить нарушение функции плаценты у большинства больных [Петросян Г. В., 1987]. Так, угроза прерывания беременности наблюдалась у 82 % обследованных женщин, преждевременные роды — у 16 % и ЗВУР плода — у 18 %. При миоме матки средние диаметры плаценты составили 19,5 и 16 см. При рождении детей с признаками внутриутробной гипотрофии у больных с миомой была значительно уменьшена площадь плаценты: ее диаметры составили 17 и 10 см, а площадь 133,5 см².

При морфологическом исследовании плацент наряду с компенсаторно-приспособительными явлениями (гиперплазия капилляров терминальных ворсин, увеличение их количества, преимущественно субсинцитиальное расположение) обнаруживают сужение межворсинчатого пространства, фиброз стромы, очаги отека и некробиотических изменений. Плацентарная недостаточность выявлена у 46 % беременных с миомой матки.

Важную роль в развитии плацентарной недостаточности играют острые и хронические инфекции. Неблагоприятное влияние на плод инфекционного агента, интоксикации, гипертермии реализуется через плаценту, которая может инфицироваться восходящим или нисходящим (гематогенным) путем [Дэвис П. А., Готефорс Л. А., 1987]. Из бактериальных инфекций во время беременности наиболее часто развиваются инфекция мочевыводящих путей (пиелонефрит), острые респираторные заболевания, обострение хронических очагов инфекции в глотке, миндалинах, трахее и легких, половых органах. Возможно поражение плацен-

ты вирусами (грипп, гепатит, цитомегалия и др.), бактериями (листериоз, туберкулез, сифилис и др.), простейшими и микоплазмами. При этом наряду со специфическими поражениями в плаценте возникают неспецифические реакции, характер которых зависит от времени и пути заражения. Инфицирование в I триместре беременности приводит к первичной плацентарной недостаточности и, как правило, сопровождается прерыванием беременности. Поражение плаценты во II и III триместрах беременности может ограничиться локальными изменениями, которые зависят от характера возбудителя и пути его распространения. При гематогенном пути распространения возбудитель инфекции проникает через маточные сосуды и может вызвать воспаление децидуальной оболочки (базальный децидуит), межворсинчатого пространства (интервиллезит) и ворсин хориона (вильгузит). Воспалительный процесс может захватить всю плаценту (плацентит).

Плацентарная недостаточность может возникнуть вследствие инфекционного поражения плаценты и ее оболочек (хориоамнионит). Существует точка зрения о ведущей роли нарушений маточно-плацентарного кровотока в патогенезе плацентарной недостаточности при наличии острой и хронической инфекции [Майборода О. В., 1987]. Однако с этим трудно согласиться. По-видимому, в таких случаях к оценке степени нарушений функции плаценты следует подходить индивидуально, учитывая возможность поражения плодовой части плаценты, в частности синцитиотрофобласта и микроциркуляторного русла. Анализ результатов популяционных исследований показал, что острые инфекционные заболевания (ОРВИ, ангина), обострения хронических инфекций и инфекция мочевых путей наблюдаются у 18,4 % беременных, т. е. у каждой пятой—шестой женщины. В течение I триместра инфекция диагностирована у 22 % женщин, II — у 55 %, III — у 23 %. Неоднократные проявления инфекции (в течение двух и трех триместров) выявлены у 43 % беременных. Угроза прерывания беременности наблюдалась у 28,5 % больных. Частота рождения детей с признаками внутриутробной гипотрофии составила 3,6 %. Следует отметить высокую частоту невынашивания беременности (18,9 %), при этом самопроизвольные выкидыши произошли у 12,2 %, а преждевременные роды — у 6,7 % женщин. Плацентарная недостаточность чаще возникает у беременных с неоднократным и длительным инфицированием. Она была выявлена у 42 % повторно инфицированных беременных и у 18 % женщин с однократно возникавшим процессом. Зависимости частоты плацентарной недостаточности от продолжительности заболевания не установлено.

Определенное значение имеет фактор предрасположенности к нарушению развития и функции плаценты [Lampe L., Gaál G., 1978]. В этом отношении большого внимания заслуживают указание в анамнезе рождения детей с ЗВУР, а также предшествующая антенатальная гибель плода, в том числе и неразвиваю-

щаяся беременность. Среди наблюдавшихся нами беременных с плацентарной недостаточностью у 25 % в анамнезе были указания на рождение детей с ЗВУР и у 2,5 % — на антенатальную гибель плода. В то же время среди серии популяционных исследований таких беременных оказалось значительно меньше — соответственно 12,1 и 1 %.

Результаты анализа течения и исходов беременности у женщин, у которых в анамнезе зарегистрирована антенатальная гибель плода, свидетельствуют о возможности повторного развития патологии у 9,5 % пациенток. У большинства таких женщин обнаружены нарушения маточно-плацентарного кровотока и гормональной функции плаценты, обусловленные снижением васкуляризации ворсин хориона и нарушением их созревания [Фофанова И. Ю., 1984].

Несмотря на многофакторную природу плацентарной недостаточности, имеются определенные закономерности в развитии этого синдрома. Как правило, можно четко выделить две основные формы хронической недостаточности плаценты [Lampe L., Gaál J., 1978]: 1) нарушение питательной функции (трофическая недостаточность), при котором нарушается всасывание и усвоение питательных продуктов, а также синтез собственных продуктов обмена веществ плода; 2) дыхательная недостаточность, заключающаяся в нарушении транспорта кислорода и углекислоты. Первая форма плацентарной недостаточности возникает в наиболее ранние сроки.

В зависимости от времени возникновения каждая из этих форм может привести к ЗВР плода, однако эта патология наиболее характерна для трофической недостаточности. Две формы нарушения функции плаценты могут существовать самостоятельно или сочетаться друг с другом. Они могут лежать в основе патогенеза как первичной, так и вторичной плацентарной недостаточности.

Первичная плацентарная недостаточность практически не изучена. Чаще всего она возникает на фоне гормональных расстройств, нарушений метаболизма и газообмена в эндометрии, а также децидуального кровообращения. Вторичный характер, по-видимому, имеет неполноценность васкуляризации и развития хориального дерева плаценты, приводящая к снижению ее функциональной способности. В процессе дальнейшего развития беременности наблюдается остановка созревания ворсин, задержка и диссоциация в их развитии.

Первичными звеньями в патогенезе недостаточности плаценты являются сниженный маточно-плацентарный кровоток, оставание в формировании котиледонов и плодово-плацентарного кровообращения. На этом фоне развитие компенсаторно-приспособительных механизмов в плаценте обычно бывает усилено, особенно в ранние сроки беременности. Однако из-за преобладания незрелых терминальных ворсин с небольшим количеством (3—4) капилляров невозможны метаболизм и синтез гормонов

на достаточном для плода уровне. Небольшая обменная площадь синцитиотрофобласта терминальных ворсин в состоянии обеспечить питание плода до определенного предела. В результате чрезмерной стимуляции компенсаторных механизмов происходит преждевременное созревание плаценты. В таких условиях возникает угроза прерывания беременности иногда в ранние сроки, и она может прерваться в любое время до 29—32-й недели. Плод рождается с выраженными признаками ЗВУР, чаще симметричного характера. Нередко наблюдается антенатальная гибель плода. Следует отметить высокую частоту аномалий развития плода (1,5 %).

В генезе вторичной плацентарной недостаточности важную роль играют особенности экстрагенитальных заболеваний и осложнений беременности. В связи с этим первичными звеньями в нарушении функции плаценты могут быть циркуляторные либо метаболические расстройства, сочетающиеся с деструктивно-инволютивными процессами в ее различных отделах. Помимо этого, при осложненном течении беременности нарушается созревание плаценты.

В плаценте, как ни в одном другом органе, процесс развития сопровождается формированием компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих потребности плода. При изменениях в структуре плаценты, вызванных той или иной патологией в организме матери или плода, усиливаются имеющиеся компенсаторные реакции и возникают новые, что обеспечивает на определенный отрезок времени достаточно высокую функциональную активность этого органа. В связи с этим и рассматривать плацентарную недостаточность следует всегда с учетом двух процессов — деструктивных и компенсаторных. Степень сохранности последних определяет дальнейшее развитие и состояние плода.

Изменения плаценты при ее недостаточности следует рассматривать по стадиям их развития на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. Под влиянием одного или нескольких патологических факторов происходит активация всех функций и процессов, происходящих в плаценте. Вследствие умеренной активизации деятельности органа восстанавливаются функции плаценты, и на этом этапе может наступить известная стабилизация. При длительном или повторном воздействии повреждающего фактора происходит чрезмерная активизация деятельности плаценты, вызывающая напряжение всех имеющихся компенсаторных механизмов. Эта стадия переходит в последующую стадию угнетения и дезорганизации основных функций плаценты.

В зависимости от степени сохранности функций плаценты на каждом этапе этого динамического процесса возможны различные исходы беременности для плода. От этого же зависит и эффективность проводимой терапии. На первом этапе умеренной активизации деятельности плаценты нарушений роста плода мо-

жет не быть. Однако в ряде случаев появляются первые признаки задержки его развития. В стадии стабилизации процесса рост плода соответствует гестационному возрасту, но масса тела новорожденного находится на нижних границах нормы.

В стадии чрезмерной активации функций плаценты возможны два варианта развития плода: или он продолжает расти соответственно гестационному возрасту, или отстает от него. Выраженное угнетение основных функций плаценты обуславливает остановку роста и развития плода, что неминуемо приводит к его гибели.

В патогенезе плацентарной недостаточности можно выделить несколько основных звеньев, которые в процессе воздействия повреждающего фактора претерпевают определенные изменения. К ним относятся нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, метаболизма, синтетической функции и состояния клеточных мембран плаценты.

Патология маточно-плацентарного кровообращения характеризуется тремя важнейшими моментами: нарушением притока крови в межворсинчатое пространство, затруднением оттока крови из него и изменениями реологических и коагуляционных свойств крови матери. Нарушение притока крови в межворсинчатое пространство может быть обусловлено многими причинами. Большое значение имеет спазм периферических сосудов в связи с гипертензивным синдромом у матери (гестозы, гипертоническая болезнь, гломерулонефрит, сахарный диабет и др.), что приводит к атероматозным изменениям сосудов, в частности спиральных артерий. Исследованиями ряда авторов доказано, что при гестозах подобные изменения приводят не только к отложению атероматозных бляшек, но и к тромбообразованию с полной окклюзией сосудов [Ашурова Р. Ш., 1987; Алещенко И. Е., 1987].

Определенную роль в уменьшении притока крови в межворсинчатое пространство играет гиповолемия, нередко возникающая у беременных при гестозах и гипотензии. Эти изменения приводят к гипоперфузии матки, которая наступает уже при скорости кровотока в миометрии ниже 80 мл/мин на 1 кг [Künzel N., 1972]. Уменьшение скорости кровотока в спиральных артериях, а следовательно, и в межворсинчатом пространстве приводит к значительному снижению газообмена между кровью матери и плода. F. G. Szontach (1978) доказана преимущественная роль скорости кровотока в осуществлении транспорта кислорода к плоду по сравнению с диффузионной способностью плаценты.

К замедлению кровотока в межворсинчатом пространстве приводит нарушение оттока крови и лимфы в соответствующие системы маточного бассейна. Это наблюдается при водянке беременных, нарушениях кровообращения при сердечно-сосудистых и легочных заболеваниях, а также при повышенном тоне и сократительной деятельности матки (длительно сохраняющая-

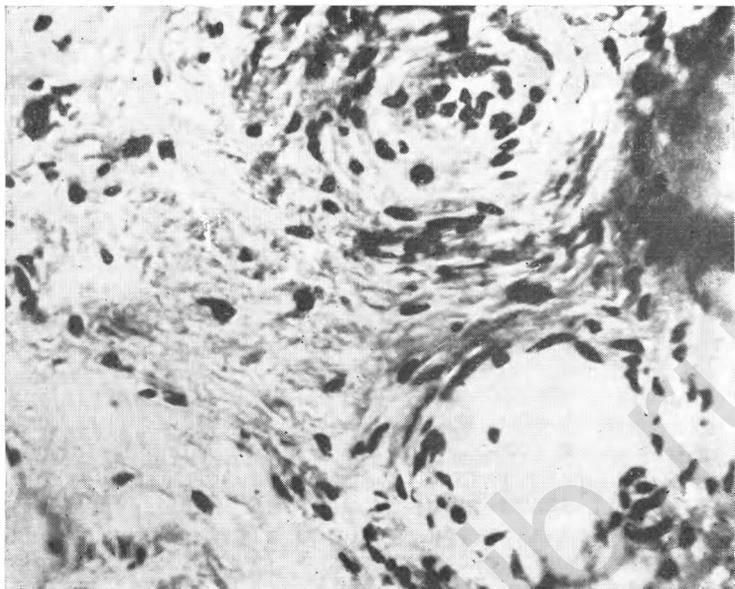


Рис. 3.5. Тромбоз сосудов плаценты. $\times 400$.

ся угроза прерывания беременности, дискоординированная и бурная родовая деятельность).

Снижение скорости кровотока в межворсинчатом пространстве приводит к тромбообразованию (рис. 3.5), повышенному отложению фибрина в структурных элементах плаценты, нарушению процессов микроциркуляции. Аналогичные изменения происходят при изменениях реологических и коагуляционных свойств крови, которые наблюдаются при осложненном течении беременности (повышение вязкости крови и агрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов, гиперфибриногенемия и др.).

Параллельно происходят изменения кровообращения в плодовой части плаценты. Замедление кровотока в маточно-плацентарном бассейне приводит к гиперкоагуляции в микрососудистом русле ворсин хориона в связи с повышенным поступлением в кровотоки тканевого тромбопластина и усилением агрегации форменных элементов крови [Савельева Г. М. и др., 1986; Ельмов В. А., 1986]. Исследования пуповинной крови при хронической гипоксии и внутриутробной гипотрофии плода свидетельствуют о повышении вязкости, тромбоцитопении, гиперфибриногенемии и высокой способности эритроцитов к деформации [Шалина Р. И. и др., 1983; Гаспарян Н. Д., 1985; Marumoto G., 1986].

В нарушении плодового кровотока первичным является замедленное созревание ворсин, проявляющееся в медленном увеличении диаметра и количества капилляров и в их центральном

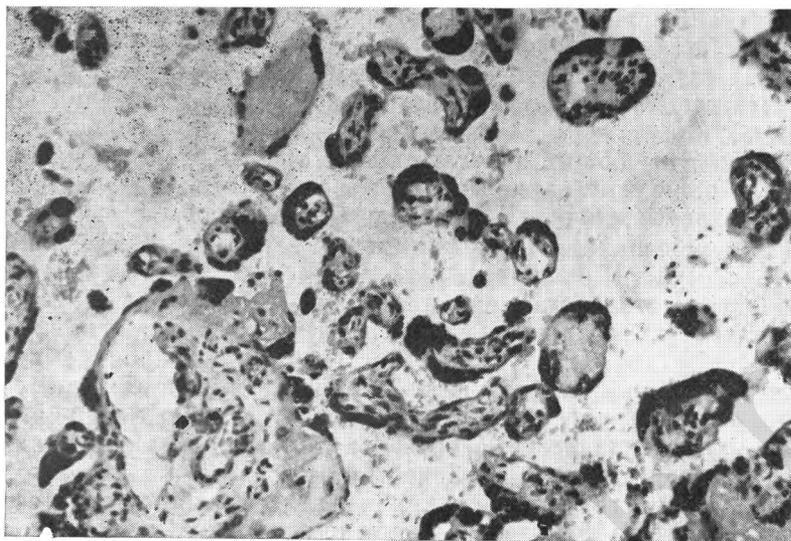


Рис. 3.6. Избыточное развитие синцитиальных узелков в плаценте при гипоксии. $\times 80$.

расположении в терминальных отделах ворсин. Одним из проявлений расстройства кровообращения может служить феномен коллапса субсинцитиальных капилляров [Botella-Llusiu J., 1980].

В ответ на изменения плацентарного кровотока, ухудшения газообмена и снабжения плода продуктами питания возникают компенсаторно-приспособительные изменения в плаценте в виде избыточного развития синцитиальных узелков, преимущественно в плодовой ее части (рис. 3.6). Возникает гиперактивность эндотелия сосудов (гиперплазия), которая рассматривается как компенсаторно-приспособительная реакция, обеспечивающая развитие плода. Подобная реакция сосудов выявлена при преждевременных родах, гипоксии и гипотрофии плода [Федорова М. В., Калашникова Е. П., 1986; Jungmannova S., Vondraček J., 1987]. Она обеспечивает гомеостаз плода, но до определенного предела. Затем наступает период дисрегуляции, которая может привести к частичной гибели клеток и ткани плаценты. Более глубокие изменения, обусловленные при гестозах наличием массивных отеков и повышением артериального давления, сопровождаются снижением активности эндотелия сосудов плаценты и отсутствием компенсаторной гиперплазии капилляров. Следует подчеркнуть, что именно гиперплазия капилляров, образование юных ворсин и синцитиальных узелков обеспечивают устойчивость плода к кислородной недостаточности, компенсируя тем самым сниженную активную поверхность плацентарной мембраны.

Нарушения кровообращения в плаценте чаще всего происходят первично и всегда сопровождаются изменениями метабо-

лизма. Однако в ряде случаев первоначально возникают нарушения обменных процессов.

На любые изменения в организме матери первыми реагируют межклеточные связи. В клетках возрастает синтез нуклеиновых кислот, белка и его компонентов (α - и β -глобулиновые фракции), играющих важную роль в транспорте продуктов обмена. Происходит накопление лизофосфатидов, что связано с увеличением активности фосфолипаз, щелочной фосфатазы и проницаемости клеточных мембран [Радзинский В. Е., Смально П. Е., 1987; Шипахтин Ю. И., 1988].

Активность ферментов и состояние метаболизма в плаценте характеризуют стадию развития плацентарной недостаточности. В плаценте до 30 % глюкозы, поступающей из крови матери, расходуется на поддержание процессов метаболизма: на обеспечение синтетических, окислительно-восстановительных процессов и накопление гликогена, особенно в терминальных ворсинах хориона [Dawes G. S., 1969]. Содержание гликогена в материнской и плодовой частях плаценты уменьшается соответственно степени деструктивно-инволютивных процессов.

При плацентарной недостаточности изменяется активность ферментов, что определяет компенсаторные возможности этого органа. Распределение ферментов в плаценте неравномерно, что обусловлено функциональным назначением отдельных структур плаценты. Так, в синцитиотрофобласте по сравнению с эндотелиальными клетками отмечается в 2—3 раза более высокая активность ферментов, определяющих транспорт, расщепление и синтез метаболитов. Фосфогидролазы (АТФаза, 5-нуклеотидаза), участвующие в транспорте продуктов обмена, обнаружены на внутренней поверхности пиноцитарных пузырьков, в цистернах эндоплазматического ретикулума и лизосомах [Павлова Т. В. и др., 1985].

Активность ферментов изменяется в зависимости от степени поражения плаценты. Для большинства ферментов (НАД- и НАДФ-диафороазы, ЛДГ, Г-6-ФДГ и др.) характерно первоначальное умеренное повышение их активности, после чего резко повышается активность сменяется угнетением. Исключение составляет ряд дыхательных ферментов (изоцитрат- и сукцинатдегидрогеназы — ИЦДГ и СДГ), низкая активность которых выявляется независимо от степени плацентарной недостаточности.

Большими компенсаторными возможностями обладают центральные участки плаценты, где в первую очередь и происходит повышение активности ферментов в начальных стадиях плацентарной недостаточности.

Выявлена зависимость метаболических реакций от уровня нарушения кровотока. Установлено, что уменьшение скорости кровотока в маточных сосудах сопровождается снижением активности одних ферментов (гидроксibuтират, лактатдегидрогеназа, креатинфосфолипаза — ЛДГ, КФ) и активацией других

(щелочная фосфатаза — ЩФ) [Волобуев А. И. и др., 1988]. Уменьшение кровотока в межворсинчатом пространстве приводит к умеренному повышению ферментативной активности, а снижение кровотока во всех бассейнах маточно-плацентарного кровотока — к наиболее высокой активности данных ферментов. Это свидетельствует о напряжении компенсаторных возможностей плаценты.

Метаболизм в плаценте тесно связан с проницаемостью клеточных мембран. Состояние и проницаемость клеточных мембран определяются липидным обменом в организме матери и плода. В плаценте выше, чем в крови матери, содержание свободных жирных кислот и холестерина, фосфолипидов, лизофосфатидилохолина и сфингомиелина, несколько ниже уровень эфиров холестерина и триглицеридов.

При плацентарной недостаточности значительно уменьшается содержание липидов в тканях плаценты. Одновременно с этим усиливается перекисное окисление липидов (ПОЛ). Активация ПОЛ особенно ярко выявляется у беременных, у которых отмечается ЗВУР плода. Это в определенной мере обусловлено снижением антиоксидантной активности крови, в частности угнетением активности системы церулоплазмин — трансферин, которые в норме обезвреживают токсичные продукты метаболизма, образующиеся при ПОЛ. В свою очередь перекисная окисление липидов на фоне снижения антиоксидантной активности может явиться основной причиной повреждения клеточных мембран плаценты. Накопление токсичных продуктов ПОЛ в клетках приводит к изменению структурно-функциональных свойств мембран вплоть до деградации их структур и как следствие этого — к резкому нарушению проницаемости мембран [Куш И. Б., 1988].

О возможности поражения клеточных мембран при плацентарной недостаточности, сопровождающейся ЗВУР плода, свидетельствует повышение микровязкости липидного бислоя клеточных мембран и их гидрофильности. Подтверждением зависимости структурно-функциональных свойств клеточных мембран у беременных при ЗВУР плода от уровня ПОЛ свидетельствует прямая высокая корреляция ($r = +0,76$) между содержанием в крови гидроперекисей и параметром упорядоченности, а также обратная связь между уровнем продуктов перекисидации и параметром гидрофобности ($r = -0,86$).

Образующиеся в процессе ПОЛ токсичные радикалы оказывают повреждающее действие не только на липиды, но и на белки клеточных мембран, способствуя тем самым развитию ферментативной и гормональной недостаточности плаценты. Помимо этого, нарушения липидного и белкового обмена существенно изменяют иммунные реакции, синтез гормонов и простагландинов. В свою очередь гормоны плаценты через мембраны клеток-мишеней обеспечивают оптимальный уровень внутриклеточного метаболизма, реализуя свое действие через циклические нуклеотиды.

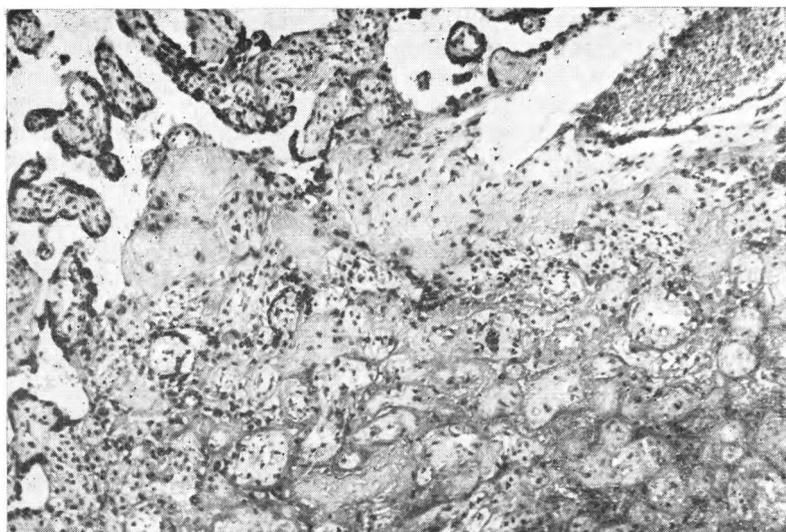


Рис. 3.7. Инфаркт плаценты. $\times 60$.

В патогенезе хронической плацентарной недостаточности определенную роль играют аномалии развития плаценты и инфаркты (рис. 3.7). Несмотря на одинаковые клинические проявления, первичное звено в патогенезе синдрома хронической плацентарной недостаточности определяется этиологическим факто-

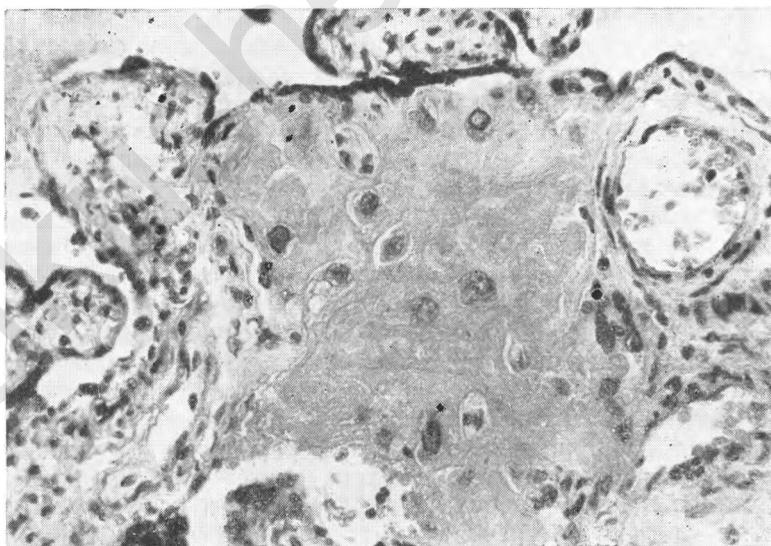


Рис. 3.8. Фибриноид, склеивающий ворсины плаценты. $\times 160$.

ром. При гестозах и гипертонической болезни таким звеном является нарушение маточно-плацентарного кровообращения и микроциркуляции (рис. 3.8). Это приводит к выраженным дистрофическим процессам, нарушающим проницаемость мембран и метаболизм плаценты. При беременности, осложненной гормональными расстройствами, первичным звеном плацентарной недостаточности является нарушение формирования и васкуляризации хориона.

Иммунологический конфликт первично проявляется в нарушении проницаемости клеточных мембран и метаболизма плаценты и лишь позднее возникают циркуляторные и другие расстройства. Знание ведущих звеньев патогенеза хронической плацентарной недостаточности является основой для правильного ведения и лечения таких беременных.

3.2. НАРУШЕНИЕ СОЗРЕВАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

Нарушения созревания плаценты проявляются комплексом изменений, захватывающих все структурные единицы плаценты: соединительную ткань и трофобласт, клеточные мембраны и систему кровообращения. Из этих факторов важнейшую роль играет дефицит васкуляризации [Брусиловский А. И., 1986]. Причины этих нарушений изучены недостаточно. По-видимому, определенное значение здесь имеет нарушение гормональной (эстрогенной) стимуляции. Не исключена и роль иммунных реакций в системе мать — плацента — плод при осложненном течении беременности.

Различают замедленное или преждевременное развитие плацентарного дерева [Кауфманн Р., 1982]. Согласно этой классификации, к 10-й неделе беременности маленькое ворсинчатое дерево (рис. 3.9, а, б) содержит ворсины одинаково большого калибра. По мере роста в длину происходит их разветвление с образованием добавочных незрелых промежуточных ветвей, которые образуют небольшое количество терминальных ворсин.

В процессе физиологического созревания формируется свободное по архитектонике ворсинчатое дерево с большим количеством новых терминальных ворсин (рис. 3.9, в). Общее количество незрелых промежуточных ворсин уменьшается. Рост и удлинение их постепенно прекращаются. Однако в ряде случаев рост ворсин может возобновиться, но при этом не образуются терминальные ворсины. Масса плаценты при доношенной физиологической беременности, по данным разных авторов, варьирует от 500 до 600 г [Брусиловский А. И., 1986; Волобуев А. И. и др., 1988]; диаметры ее составляет 15×18 см или 20×22 см, толщина — от 2 до 4 см в центральных отделах и от 1,5 до 2 см по периферии. Объем плаценты варьирует в широких пределах, однако в среднем составляет 560 см^3 [Радзинский В. Е., 1987].

Может происходить преждевременное ветвление незрелых ворсин и преобразование их в зрелые промежуточные ворсины.

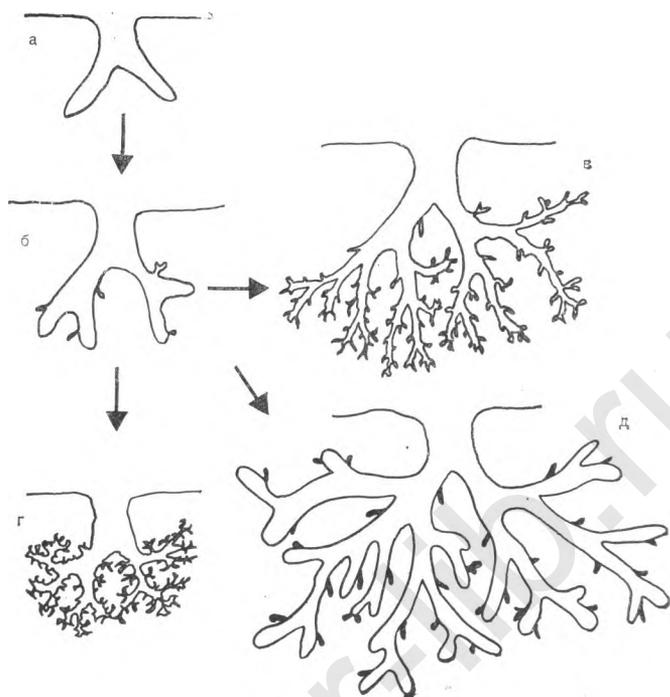


Рис. 3.9. Варианты созревания плаценты (схема) [Kaufmann P., 1982].
а, б, в — нормальное; г — преждевременное; д — запоздалое.

Рост плаценты рано приостанавливается и вся плацента и ворсинчатое дерево остаются маленькими (рис. 3.9, г). Вследствие небольшой длины и толщины ворсин формируется типичное хориальное дерево с большим количеством терминальных ворсин, которые иногда располагаются настолько тесно друг к другу, что затрудняют кровообращение в капиллярном отделе межворсинчатого пространства. Преждевременное, или раннее, созревание плаценты обычно наблюдается в последние 8—10 нед, но иногда завершается к 29-й неделе беременности, что приводит к преждевременным родам.

Этот тип созревания наблюдается при раннем возникновении поздних гестозов, привычном невынашивании и длительно существующей угрозе прерывания беременности, хроническом пиелонефрите, гипертонической болезни, у пожилых первородящих и, как правило, сопровождается задержкой роста и развития плода. Масса плаценты существенно снижается (200—250 г).

Нарушение роста плаценты может проявляться в замедленном созревании ворсинчатого дерева (рис. 3.9, д). Этот процесс заключается в том, что незрелые ворсины не созревают, а превращаются в стромальные. Рост и ветвление ворсин происходит за счет добавочных незрелых ветвей. Ворсинчатое дерево и пла-

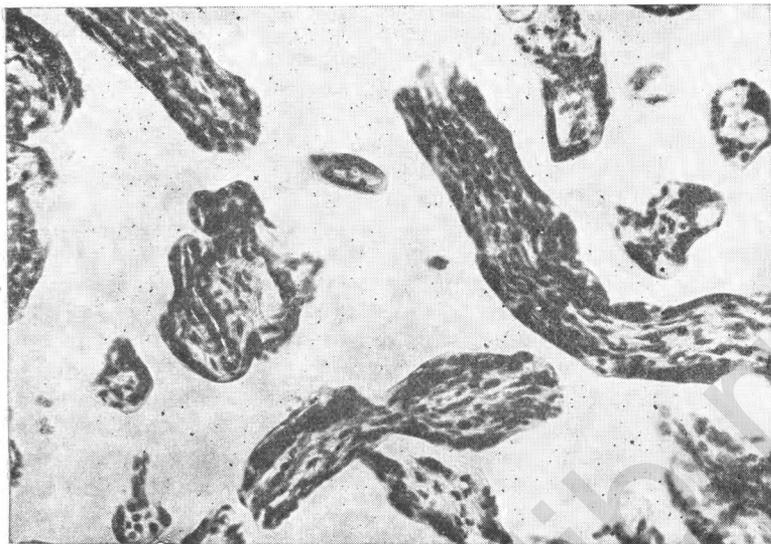


Рис. 3.10. Склерозированные и неваккуляризованные ворсинки при отечной форме гемолитической болезни плода. $\times 160$.

цента становятся большими, но бедными терминальными ворсинками. Замедленное созревание плаценты чаще выявляется при доношенной беременности, но может наблюдаться и при преждевременных родах, у беременных с сахарным диабетом, при изосерологической несовместимости крови матери и плода, инфекционных заболеваниях (сифилис, токсоплазмоз). У таких матерей дети рождаются либо крупными, либо нормотрофичными, но с признаками незрелости. Плацента большая, масса ее от 1000 до 2000 г, диаметр 25—28 см, толщина 4—6 см, объем 1200—1500 см³. При микроскопическом исследовании плацент у беременных с отечной формой гемолитической болезни плода выявляются незрелые промежуточные ворсинки с рыхлой стромой, единичными стромальными канальцами и клетками Кашенко—Гофбауэра (рис. 3.10).

Описано также и диссоциированное созревание плаценты [Калашникова Е. П., 1988]. При этой форме наряду со зрелыми участками выявляются поля и группы ворсин с признаками незрелости. Терминальные ворсинки крупные, содержат рыхлую, местами отечную строму и малочисленные узкие капилляры, расположенные центрально. Синусоиды не выражены, синцитиокапиллярные мембраны практически отсутствуют. Этот вариант созревания плаценты наблюдается часто при перенашивании беременности, гестозах, латентных формах сахарного диабета, иногда при резус-конфликтной беременности. Масса и размеры плаценты могут быть различными.

Таким образом, при различных формах патологии беременности по-разному нарушаются процессы созревания и морфофункционального становления хориальных ворсин, что отражается на структуре плацентарного барьера, играющего ведущую роль во взаимоотношениях в системе мать—плод.

Наряду с описанной выше существуют и другие классификации нарушения созревания плаценты. В нашей стране получили широкое распространение варианты (шесть—восемь) незрелости ворсин, разработанные А. П. Миловановым и О. Ю. Захаровой (1988). М. Vogel (1984) различает шесть вариантов нарушения созревания ворсин.

I вариант — задержка созревания ворсин. При этом варианте доминируют крупные ворсины с персистенцией эмбриональных стромальных структур либо с клеточной фибробластической стромой и выраженной пролиферацией синцитиальных почек. Эти явления наблюдаются в I триместре беременности, однако при ее осложненном течении могут отмечаться также во II и III триместрах.

II вариант — хорангиоматоз плаценты. Он характеризуется наличием многолопастных ворсин с эмбриональной стромой, содержащей большое количество незрелых плодных капилляров. Подобный вариант в норме наблюдается в I и II триместрах беременности.

III вариант — отставание созревания ворсин. Он отличается от I варианта тем, что характеризует состояние плаценты во II триместре беременности. При морфологическом исследовании плаценты отмечается отставание развития промежуточных и мелких ветвей по сравнению с гестационным сроком.

IV вариант — диссоциированное нарушение созревания ворсин. При этом варианте наблюдаются равномерное разветвление ворсин с образованием концевых ветвей, а также очаговая персистенция ретикулярной стромы в стволах и ветвях, несоответствующий рост капилляров в концевых ворсинах. В норме этот вариант может наблюдаться во II и III триместрах беременности.

V вариант — преждевременное созревание плаценты. Он характерен для преждевременных родов. В плаценте выявляется преждевременное формирование и избыточное снабжение сосудами концевых ворсин.

VI вариант — ангиоматоз плаценты. Обычно он наблюдается в III триместре беременности как своеобразная компенсаторная реакция в ответ на нарушение роста и развития плода, обусловленное осложнениями беременности. Отмечается преобладание ворсин с большим количеством плодных капилляров и синцитиокапиллярных мембран. Примером может служить плацента одного из близнецов (40 нед беременности) (рис. 3.11).

Приблизительно такие же варианты строения плаценты используют для оценки степени выраженности и характера плацентарной недостаточности. Зная типы нарушений созревания плаценты, являющихся морфологическим субстратом первичной



Рис. 3.11. Ангиоматоз плаценты. $\times 100$.

плацентарной недостаточности, можно установить причину эмбриональных, ранних фетальных и фетальных выкидышей, невынашивания и внутриутробной гипотрофии плода.

Сопоставление нормального гистогенеза плаценты в различные сроки беременности с изменениями в ней при осложнениях беременности, проведенное А. П. Миловановым и О. Ю. Захаровой (1988), позволило выделить четыре гистологических варианта, сходных по строению и отражающих многообразные нарушения созревания ворсинчатого дерева. В отличие от перечисленных выше вариантов незрелости ворсин наряду с уже известными эмбриональными ворсинами и диссоциированным развитием предложены два новых варианта патологической незрелости плаценты: вариант промежуточных незрелых и зрелых ворсин и вариант хаотичных склерозированных ворсин. Признано нецелесообразным выделение варианта преждевременного созревания плаценты из-за его сходства с вариантом диссоциированного развития.

I вариант — эмбриональные ворсины (рис. 3.12). Он встречается редко (1,3 %) и характеризуется преобладанием в гистологических срезах крупных многопластных ворсин диаметром 120—140 мкм, хориальный эпителий которых состоит либо из одного слоя синцитиотрофобласта, либо из поверхностного синцитиотрофобласта и внутреннего прерывистого цитотрофобласта. Характерной чертой эмбриональных ворсин является рыхлая строма с редкими фибробластами, длинные отростки которых формируют особую систему стромальных каналов, которые нередко оцениваются как отек стромы. По строению эти ворсины

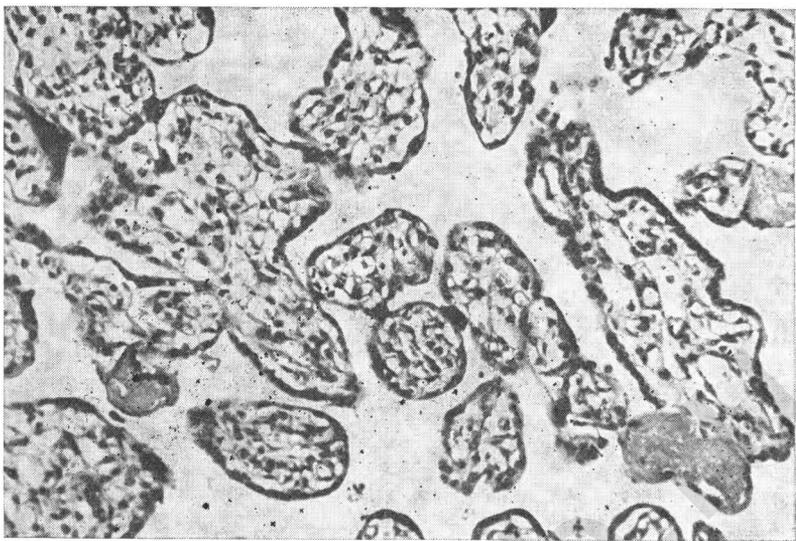


Рис. 3.12. Эмбриональные ворсины. $\times 100$.

соответствуют плаценте при нормальной беременности 8—12 нед.

II вариант — промежуточные ворсины. Частота этого варианта составляет 19,9 %; он характеризуется преобладанием ворсин диаметром 110—180 мкм и небольшим количеством ветвей, что обусловлено остановкой развития ворсинчатого дерева на одном из этапов формирования промежуточных ветвей. Авторы данной классификации считают целесообразным выделить два подтипа промежуточных ворсин — незрелые и зрелые ворсины. Первые из них овальной или неправильной формы с рыхлой стромой, небольшим количеством стромальных каналов и клеток Кащенко—Гофбауэра, содержат шесть—восемь узких центрально расположенных капилляров и относительно тонкий хорриальный эпителий. Этот вариант соответствует плаценте в 13—23 нед беременности.

Вторая разновидность промежуточных ворсин отличается более плотным их расположением и округлой формой. Диаметр ворсин 80—60 мкм. Синцитиотрофобласт неравномерно утолщен, образует синцитиальные почки. Строма достаточно сформирована, но сохраняет рыхловатое строение, содержит фибробласты. Капилляры (четыре—пять) расположены центрально, единичные — субэпителиально. Промежуточные зрелые ворсины дают мало ответвлений. Часто встречается компенсаторный ангиоматоз ворсин, иногда значительно выраженный. По структуре вариант зрелых промежуточных ворсин больше всего напоминает ворсинчатое дерево с 24-й по 28-ю неделю беременности и близок к плаценте с преждевременным созреванием ворсинчатого дерева по классификации Кауфманна.

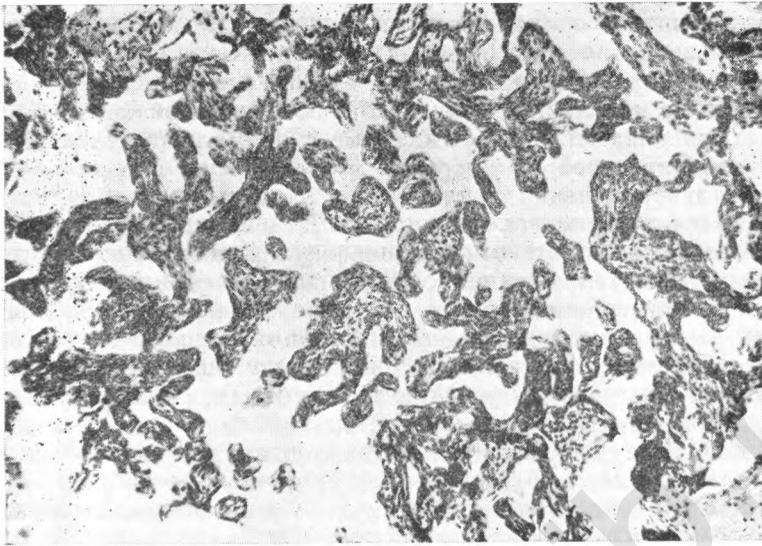


Рис. 3.13. Беспорядочный рост склерозированных ворсин.
×100 [Милованов А. П. и др., 1988].

III вариант — хаотичные склерозированные ворсины — наблюдается в 36,3 % случаев. Для него характерны преобладание мелких ворсин, которые вместо нормального дихотомического ветвления имеют беспорядочный, хаотичный рост (рис. 3.13). Соединяясь друг с другом посредством синцитиальных почкостычков, они образуют сетчатые структуры. Строма таких ворсин имеет клеточное строение без сосудов.

Образование хаотичных ворсин обусловлено нарушением (дисхорпоз) формирования плодных капилляров и стромы ворсин в ранние сроки беременности на протяжении II триместра. Данный вариант незрелости ворсин чаще всего наблюдается при самопроизвольных выкидышах, антенатальной гибели плода, тяжелых формах гестозов и многоплодной беременности. Как правило, такой вид формирования плаценты сопровождается ЗВУР плода.

IV вариант — диссоциированное развитие плаценты — наблюдается в 38,4 % случаев и характеризуется неравномерным созреванием котиледонов. Наряду с нормальными хорошо васкуляризованными терминальными ворсинами в препаратах выявляются зоны хаотичных склерозированных ворсин, незрелые промежуточные ветви с рыхлой стромой и дистрофически измененными клетками Кашенко—Гофбауэра. Реже встречаются эмбриональные ворсины. Одним из последствий, а может быть и причиной диссоциированного развития плаценты служит кислородная недостаточность, подтверждением которой является наличие большого количества синцитиальных почк.

ванное развитие свидетельствует о частичной задержке формирования некоторых котиледонов в течение I, II и в начале III триместра беременности. При этом если в препаратах имеется достаточное количество мелких хорошо васкуляризованных ворсин, то развиваются новорожденные с нормальной массой тела или незначительной внутриутробной гипотрофией.

Анализ изменений в плаценте в зависимости от вариантов созревания хориона показывает, что II и III варианты незрелости ворсин можно отнести к гиповаскуляризованным. Они наиболее часто выявляются при осложненном течении беременности, особенно при гипертензивном синдроме. Так, при нефропатии у 64,8 % беременных нарушения созревания ворсин хориона протекают по типу гиповаскуляризованных, у 36,2 % — по диссоциированному варианту [Милованов А. П., Захарова О. Ю., 1987]. При гипертонической болезни у 30 % беременных нарушения созревания плаценты протекают по типу гиповаскуляризованных ворсин, у 36,3 % — по эмбриональному типу. У 13,7 % беременных патологические изменения в плаценте не выявляются.

При незрелости ворсин снижены или отсутствуют компенсаторно-приспособительные реакции плаценты, в первую очередь — фетального сосудистого русла [Алещенко И. Е., 1987].

При плацентарной недостаточности, сопровождающейся ЗВУР плода, изменения обмена веществ зависят от причины нарушений функции плаценты. Так, при нефропатии изменяются анаэробные и аэробные процессы, проявляющиеся снижением активности лактат- и малатдегидрогеназ (ЛДГ и МДГ), НАД- и НАДФ-тетразолийредуктаз. Одновременно в центральных и парацентральных зонах плаценты выявляется снижение адаптивных реакций таких ферментов, как Г-6-ФДГ, СДГ и инозинцитрат-ДГ (ИЦДГ). В то же время в краевых, резервных зонах плаценты сохранены возможности к адаптивным реакциям, в частности к аэробным процессам. При гипертонической болезни снижена активность всех ферментов синцитиотрофобласта, кроме СДГ, ИЦДГ, ШФ и КФ, активность которых несколько повышена. По-видимому, при рано возникающих нарушениях в плаценте, наблюдающихся при гипертонической болезни, происходит срыв метаболической адаптации. Следует отметить, что изменения активности ферментов плаценты при идиопатической ЗВУР плода выражены в меньшей степени, особенно в центральных и парацентральных отделах. Этот факт свидетельствует о взаимозависимости гемодинамических и метаболических нарушений в плаценте.

Оценка варианта развития плаценты, знание сроков и характера его нарушения позволяют при морфологическом исследовании приблизительно установить время антенатального повреждения, что важно в дифференциальной диагностике первичной или вторичной плацентарной недостаточности.

Следует также учитывать, что эмбриональные, промежуточ-

ные и хаотичные склерозированные ворсины относятся к патологическим вариантам незрелости плаценты, а диссоциированное развитие — к пограничному состоянию между нормой и патологией.

3.3. НАРУШЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Нарушение плацентарного кровотока может быть обусловлено патологическими изменениями в сосудистой системе матки, межворсинчатом пространстве плаценты, сосудах плаценты и пуповины. Все эти структурные образования относятся, как известно, к периферическим. Нарушения гемодинамики могут быть связаны с изменениями их вазомоторики (расширение или сужение сосудов), со структурными изменениями их стенок (артериосклероз), с полной или частичной обтурацией просвета сосудов вследствие артериосклероза, тромбоза или эмболии. Степень нарушения кровообращения зависит от количества измененных сосудов и от того, произошло повреждение в основном стволе или нет. Снижение кровотока в отдельных артериях не обязательно приводит к значительному уменьшению кровоснабжения целого органа, так как при этом может начать функционировать коллатеральный кровоток. Если же он недостаточен, то возникают нарушения микроциркуляции, ишемия соответствующего участка ткани и дегенеративные процессы.

Результаты экспериментальных исследований подтверждают большие резервные возможности сосудистой системы матки. Перевязка маточной вены с одной стороны не приводит к значительному нарушению функции беременной матки [Клименко П. А. и др., 1981—1986]. Только при повреждении $\frac{1}{3}$ всех приводящих и отводящих сосудов нарушается маточно-плацентарное кровообращение и возникает гипотрофия плодов. По данным П. А. Клименко (1982), нарушения микроциркуляции матки при нарушении притока крови проявляются ишемией, при нарушении оттока — венозным застоем.

Нарушения кровообращения в матке и плаценте могут быть обусловлены разнообразными причинами: повреждениями центральной нервной системы и рецептивных полей матки, патологическими изменениями гуморальных взаимоотношений и т. д. Вместе с тем следует отметить, что разграничить уровни повреждений практически невозможно, так как они тесно связаны между собой.

Связь рецептивного поля матки с высшими нервными центрами известна давно и подробно изучена В. Н. Черниговским [Гармашева Н. Л., 1967]. Было установлено, что активность лимбической системы мозга и ретикулярной формации среднего мозга изменяется в ответ на шевеление плода, тепловое раздражение кожи, перевязку пуповины. Афферентная регуляция демонстрируется на примере перевязки сосудов пуповины, в ответ на которую происходит увеличение или уменьшение отводимых

потенциалов с подчревных и тазовых нервов [Гармашева Н. Л., 1967]. Следовательно, нарушение маточного, а вместе с ним и маточно-плацентарного кровообращения может быть обусловлено недоразвитием матки, ее рецептивного сосудистого поля.

Нейрогуморальные факторы также оказывают выраженное влияние на функцию сердечно-сосудистой системы, биологически активные вещества, циркулирующие в крови (адреналин, вазопрессин, серотонин и др.), которые могут изменять тонус сосудов. Под их влиянием может произойти стойкое повышение или снижение артериального давления.

Система гуморального транспорта включает общее кровообращение и движение жидкости в цепи кровь — ткань — лимфа — кровь, в прямом и обратном направлении.

Общие генерализованные повреждения гуморальной регуляции возникают при заболеваниях внутренних органов или связаны с наступлением беременности. Регионарные нарушения вызываются местными механизмами, например тромбозом, эмболией, частичной отслойкой плаценты, травмой и др.

С точки зрения гуморальной регуляции маточно-плацентарного кровообращения представляет интерес мнение Т. N. Tulenko (1977), который считает, что сосуды миометрии, хорионические сосуды плаценты и пуповины чувствительны к ангиотензину II и реагируют на него активнее, чем на другие вазоактивные вещества. На роль ангиотензина II в развитии нарушений маточно-плацентарного кровообращения указывают также A. V. Somlyo и соавт. (1965), B. M. Altura и соавт. (1972). F. B. Broughton-Pipkin (1977) обнаружил в крови беременных с гипертензией, а также их плодов большое количество ангиотензина II. При введении саралазина — антагониста ангиотензина II, T. N. Tulenko и соавт. (1977) наблюдали уменьшение спазма сосудов пуповины. По мнению исследователей, это вещество, циркулируя в крови плодов, повышает тонус плацентарных сосудов.

A. V. Altura и соавт. (1972) обнаружили в крови человека, а D. Dyer (1970), D. Dyar и соавт. (1972), X. Nair и соавт. (1974) в крови животных большое количество других биологически активных аминов (серотонин, брадикинин), вызывающих сужение кровеносных сосудов, что приводит к снижению маточно-плацентарного кровообращения. Существует очень много биологически активных веществ, как экзогенных, так и эндогенных, способных вызывать нарушения маточно-плацентарного кровообращения. По данным K. Adamsons (1971), под действием эпинефрина и норэпинефрина у беременных обезьян происходит уменьшение перфузии матки и маточно-плацентарного пространства.

Установлена прямая взаимосвязь между нарушениями дренажа тканей и состоянием кининовой, адреналовой, гормональной и эндокринной систем организма. По данным A. M. Чернуха и соавт. (1975), а также B. П. Балуды (1979), существует

неразрывное функциональное единство «полисистемы» обеспечения гомеостаза. Есть основания полагать, что система гемостаза также обеспечивает постоянство общего гомеостаза, «защиту» во всей цепи транспорта жидкости.

Между уровнем ренина и катехоламинов в крови и состоянием свертывающей системы крови также существует взаимосвязь. При повышении вязкости крови может снижаться кровоток во внутренних органах, в частности в почках [McDonald K. M., 1976], и увеличиваться содержание ренина и катехоламинов в крови. В свою очередь содержание большого количества катехоламинов приводит к нарушениям системы гемостаза и биофизических свойств крови [Маркосян А. А., 1966].

Б. И. Кузник и В. П. Скипетров (1974), Б. А. Кудряшов (1975), З. С. Баркаган (1980) считают, что при нарушениях кровообращения факторы свертывания, антисвертывания и фибринолиза поступают в кровь из эндотелия и адвентиция при повреждении сосудов. Факторы, ускоряющие свертывание крови, найдены также во внесосудистых тканях. Стенки кровеносных сосудов содержат активатор плазминогена — фибринолитический энзим. А. S. Todd (1964) считает, что он принимает активное участие в тромболлизисе. Содержание его уменьшается при повреждениях сосудов и тромбозах [Pandolfi M., 1969].

Недостаточная фибринолитическая активность крови также приводит к выпадению фибрина. При этом нарушаются условия внутритканевого гомеостаза, что может привести к нарушению транспорта в системе кровь — ткань и развитию так называемого тканевого микротромбоза. Процесс свертывания происходит также в лимфатической системе. При повреждении тканей различной природы из них в лимфу попадает тканевый тромбопластин, образуется тромбин, а при недостаточной антикоагулянтной активности происходит превращение фибриногена в фибрин. По данным Ю. М. Левина и соавт. (1982), при недостаточной фибринолитической активности лимфы нити фибрина не успевают лизироваться и образуют конгломерат с белками, белково-липидными комплексами и лимфоцитами, в результате блокируется капиллярный лимфоотток.

Связь между кровоснабжением и лимфооттоком у беременных животных обнаружили Ю. М. Левин и П. А. Клименко (1982). При моделировании недостаточности маточно-плацентарного кровообращения уменьшался отток лимфы от корней лимфатической системы органов малого таза в магистральные сосуды. При этом происходила гипергидратация тканей матки и плаценты, что приводило к еще более выраженному нарушению кровотока. Подобные нарушения в системе гемостаза и лимфообращения, по-видимому, могут возникать и при недостаточности маточно-плацентарного кровообращения.

В развитии недостаточности маточно-плацентарного кровообращения при невынашивании беременности большое значение имеют центральные механизмы регуляции. Такое предположе-

ние возникает при анализе причин самопроизвольных выкидышей. Согласно классификации, предложенной С. Б. Беккером (1975), все причины невынашивания могут быть разделены на восемь групп: 1) инфекционные заболевания матери; 2) осложнения, связанные с беременностью; 3) травматические повреждения; 4) изосерологическая несовместимость крови матери и плода; 5) аномалия развития женской половой сферы; 6) нейроэндокринная патология; 7) различные неинфекционные заболевания матери; 8) хромосомные аномалии.

По мнению В. Н. Серова и соавт. (1983), основным патогенетическим механизмом невынашивания беременности является гипоксия миометрия, развивающаяся вследствие гемодинамических нарушений в матке. При угрозе прерывания беременности быстрой нормализации кровотока в матке достигают путем чрезкожной электростимуляции определенных биологически активных точек, что приводит к снижению возбудимости и сократительной активности матки.

У большинства женщин, у которых нарушена репродуктивная функция, пороки развития матки и генитальный инфантилизм сочетаются с гипофункцией яичников, которая является следствием воздействия на гонады того же повреждающего фактора, который обусловил аномалию развития матки [Сидельникова В. М., 1986]. Учитывая высокую частоту невынашивания беременности у женщин, у которых имеются гормональные расстройства, считаем целесообразным остановиться на нарушениях гуморального транспорта у этих пациенток подробно.

При угрожающем выкидыше Т. П. Бахратова и соавт. (1961), Л. А. Мозжухина (1966), А. Ф. Добротина и соавт. (1985) обнаружили повышенную экскрецию эстрогенов и увеличение их содержания в крови. Е. И. Кватер (1961), М. Robery и соавт. (1961) отметили одновременное снижение экскреции прегнандиола. По данным J. Botella-Llusiu (1973), недостаточность функции желтого тела не играет большой роли в прерывании беременности. Это связано с тем, что во время беременности желтое тело не является единственным источником прогестерона. По данным В. М. Сидельниковой (1986), у ряда больных с гипофункцией яичников и гипоплазией матки уровень стероидных гормонов в крови был в пределах физиологических колебаний. Однако отмечалось несоответствие между уровнем эстрадиола и величинами кариопикнотического индекса, т. е. наблюдалась неадекватная тканевая реакция на воздействие гормона, в результате чего не происходило активации комплекса гормон—рецептор. При достаточной продукции половых гормонов может сохраняться неполноценность одного из важных звеньев репродуктивной системы — матки. Для того чтобы обеспечить биологическое действие гормонов на ткани органов-мишеней, важен не только их абсолютный уровень в крови, но и сохранение всех возможных путей реализации гормонального эффекта.

Еще J. Botella-Llusiu (1956—1973), G. P. Mandruzato (1962)

наблюдали у беременных с гормональными нарушениями неадекватное развитие в эндометрии желез, стромы и сосудов, а также снижение образования гликогена при невынашивании беременности. Вследствие этих изменений создаются неблагоприятные условия для развития трофобласта и питания зародыша, что приводит к прерыванию беременности в I триместре или развитию фетоплацентарной недостаточности при ее прогрессировании. Механизм развития недостаточности маточно-плацентарного кровообращения в этих случаях можно представить следующим образом. Одновременно со склерозом сосудов эндометрия возникает склероз ворсинок на участках эндометрия, недостаточно снабжаемых материнской кровью. При повышенной ломкости периферических сосудов легко возникают ретрохориальные кровоизлияния, которые также могут вызвать повышение возбудимости матки. По данным Л. Г. Вишневской (1966), В. И. Бодяжиной (1973), морфологические и гистохимические патологические изменения в эндометрии сопровождаются нарушениями в структуре хориона и плаценты.

Патогенез нарушений маточно-плацентарного кровообращения при нефропатии беременных связан в основном с повреждениями центральной регуляции. Мы изучали маточно-плацентарное кровообращение при моделировании состояний, похожих на нефропатию или заболевания почек у беременных животных, связанных с повреждением внутренних органов. П. А. Клименко и соавт. (1986) было показано, что при моделировании иммунообусловленного нефрита у беременных животных в конце острой стадии заболевания наряду с клиническими симптомами болезни отмечается выраженное нарушение показателей свертываемости крови, свидетельствующее об относительной гипокоагуляции в результате фибринолиза. На 10-е сутки происходило достоверное увеличение времени свертывания крови и снижение ее фибринолитической активности, что свидетельствовало о выраженном повреждении системы гемостаза. При исследовании гемодинамики на 7—14-е сутки болезни обнаружено снижение кровотока в брюшном отделе аорты и вене матки на 20—30% по сравнению с контрольными данными, стойкое повышение артериального давления на 30—40%, снижение пульсового давления на 10—15% по сравнению с этими показателями у контрольных животных. Периферическое сопротивление сосудов матки увеличивалось в 1¹/₂—2 раза. Насыщение крови кислородом в вене матки уменьшалось на 2—8 мм рт. ст. по сравнению с контрольными животными, что свидетельствовало о развитии общей гипоксии или большем потреблении кислорода плодами.

Более подробно нами было изучено маточно-плацентарное кровообращение при моделировании недостаточности кровообращения матки с помощью асептического некроза, а также локального тромбоза части сосудов брыжейки матки тромбопластином и путем наложения на сосудистые пучки управляемых

лигатур. При моделировании недостаточности маточно-плацентарного кровообращения в последнем триместре беременности было обнаружено, что уменьшение кровоснабжения матки на 25—35% вызывает задержку развития плодов. Более или менее значительное нарушение кровоснабжения матки приводило к тому, что не происходило достоверного снижения массы тела плодов, либо к их внутриутробной гибели.

Для того чтобы добиться уменьшения кровоснабжения матки на 30%, необходимо было затратить от 0,1 до 0,3 мл 20% раствора хлорида натрия, который вводили в ткани каждого плодочемистиллида. Установить зависимость между количеством раствора хлорида натрия, введенного в ткани, и степенью снижения объемного кровотока в матке не удалось. Через 5—15 мин в месте инъекции гипертонического раствора хлорида натрия образовывались участки асептического некроза и тромбоза сосудов (рис. 3.14). Площадь этих участков составляла 100—250 мм². Вокруг них формировалась зона ишемии, по площади в 2—3 раза превосходящая зону некроза. При уменьшении объемного потока крови на 30—40% периферическое сопротивление сосудов и давление крови в вене увеличивались на 50%, пульсовое давление снижалось на 10%, показатели ЭКГ взрослого животного изменялись незначительно. В зоне некроза в микрососудах отмечены большие тромбы, резкий спазм артериол и венул, стаз, выраженный отек ткани брыжейки, облитерация капилляров на одних участках и резкое полнокровие на других. В зоне ишемии значительно уменьшался диаметр терминальных сосудов особенно в отводящих звеньях (рис. 3.15). Возрастали показатели PO₂ в вене матки, что свидетельствовало о снижении потребления кислорода.

После моделирования недостаточности маточно-плацентарного кровообращения зона ишемии сохранялась от 2 ч до 1 сут, зона некроза переходила постепенно в рубцовую ткань, которую обнаруживали даже через 2 нед от начала опыта.

Важно отметить, что при таких ярко выраженных морфологических и гемодинамических патологических изменениях в сосудистой сети матки при исследовании порций крови, полученной из центральных, периферических и регионарных сосудов, изменений показателей свертываемости крови и фибринолиза не обнаружено (табл. 3.5).

Как видно из табл. 3.5, свертываемость крови и фибринолиз в образцах крови, полученных из регионарных и периферических сосудов, были практически одинаковыми. Это дало нам основание в дальнейших экспериментах исследовать порции крови, полученной из краевой вены уха животных.

При воспроизведении недостаточности маточно-плацентарного кровообращения у крыс отмечено снижение примерно в 2 раза лимфооттока от капилляров лимфатической системы органов малого таза в магистральные сосуды (рис. 3.16). Это, по-видимому, приводит к гипергидратации тканей матки и плаценты,

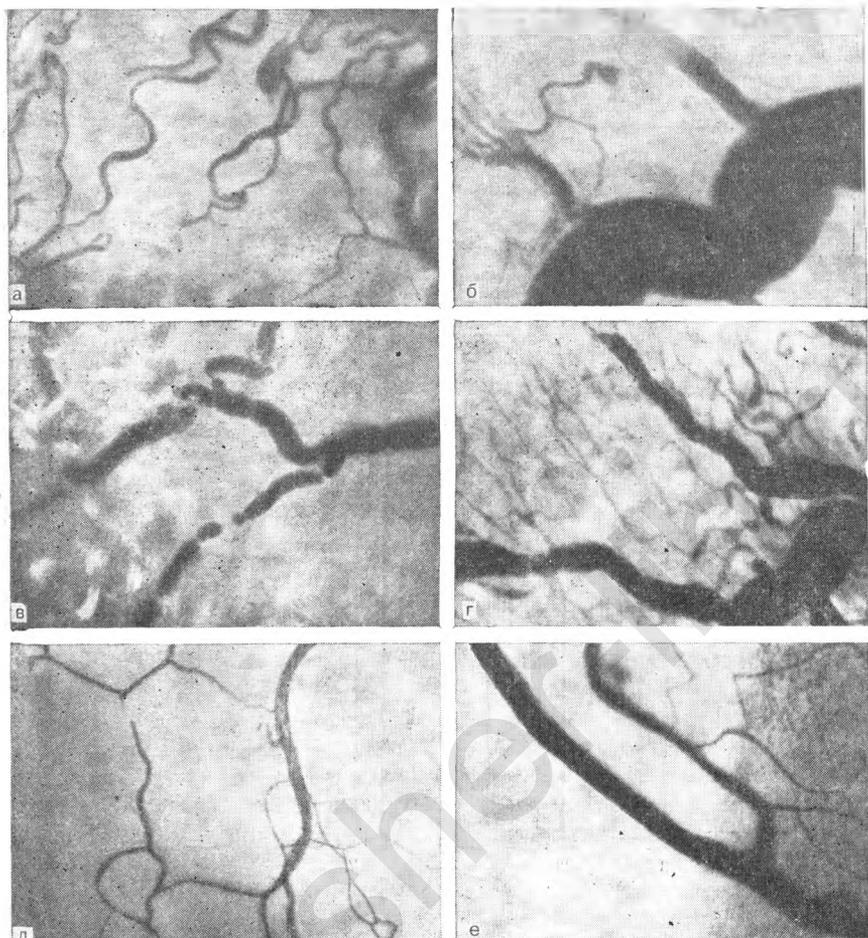


Рис. 3.14. Микроциркуляторное русло серозной оболочки матки кролика.

а — нормальное артериальное звено; б — нормальное веноулярное звено;
 в — артериальное звено в зоне тромбоза; г — веноулярное звено в зоне тромбоза;
 д — артериальное звено в зоне ишемии; е — веноулярное звено в зоне ишемии. X36.

еще более выраженному уменьшению кровотока и нарушению движения жидкости. При измерении гемодинамических показателей в зоне тромбоза градиент давления в сосудах матки практически был равен нулю (рис. 3.17).

С целью воспроизведения 30% недостаточности маточно-плацентарного кровообращения использовали также введение тромболитина под контролем флоуметрии при создании регионального тромбоза. Установлено, что для моделирования такой патологии окклюзии пришлось подвергнуть от 25 до 50% вен каждого плодовместилища. Количество нефункционирующих вен в плодовместилищах разных животных при одинаковой недостаточ-

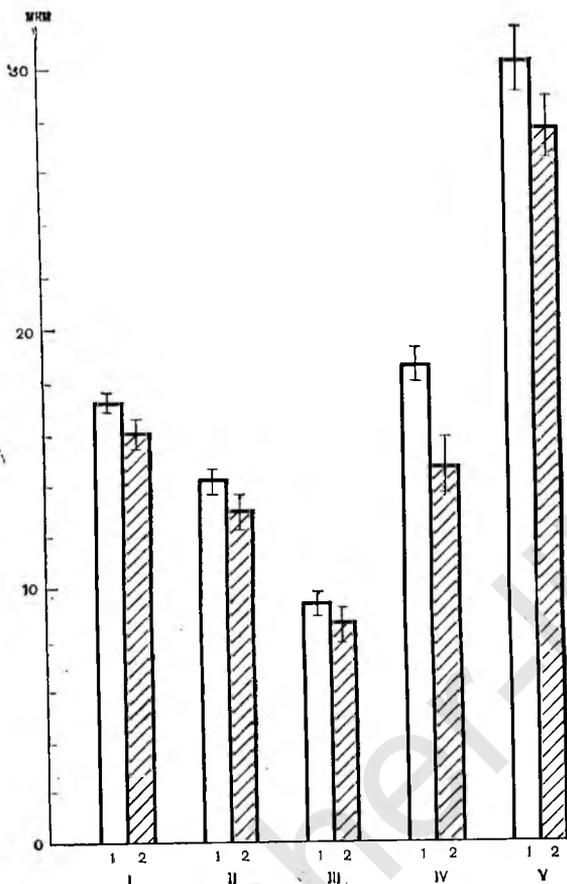


Рис. 3.15. Изменения диаметров сосудов микроциркуляторного русла серозной оболочки матки кролика при моделировании недостаточности маточно-плацентарного кровообращения.
 I — артериолы; II — прекапилляры; III — капилляры; IV — посткапилляры; V — венулы;
 1 — физиологическая беременность, 2 — недостаточность МПК.

ности маточно-плацентарного кровообращения варьировало в очень широких пределах. При морфологических исследованиях в серозной оболочке матки выявляли такие же изменения, как и у животных, у которых моделирование недостаточности маточно-плацентарного кровообращения производили с помощью гипертонического раствора хлорида натрия. При морфологическом исследовании мышечной оболочки матки после наливки сосудов нитратом серебра по Ранвье обнаруживали спазм, четкое изменение контуров артериол и венул, отек ткани, большое количество переполненных, нефункционирующих капилляров в зоне тромбоза (рис. 3.18). Градиент давления в этих зонах также был равен нулю. Показатели общей и регионарной гемодинамики при этом ничем не отличались от таковых в группе животных с асептическим некрозом.

Деструктивные изменения части брыжейки и мышечной стенки матки сохранялись в течение примерно 2—4 сут, а через

Таблица 3.5

ПОКАЗАТЕЛИ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА У КРОЛИКОВ
(МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ 20 % РАСТВОРА ХЛОРИДА НАТРИЯ)

Сосуды	Время рекальцификации крови, с		Тромбопластиновое время по Квику, с		Фибринолитическая активность (лизис фибриногена через 3 ч), мм ²	
	исходные данные	через 24 ч	исходные данные	через 24 ч	исходные данные	через 24 ч
Артерия: матки бедра	94,6±4,9 93,8±5,3	93,9±5,1 95,1±6,0	7,7±0,43 8,2±0,46	8,5±0,48 8,4±0,33	19,0±1,0 19,6±1,1	18,9±0,9 20,0±1,0
Вена: матки бедра	95,1±5,6 93,4±4,8	96,2±5,1 93,9±4,7	8,9±0,34 7,9±0,31	8,2±0,37 8,3±0,40	20,1±1,2 19,3±0,9	19,7±1,1 19,5±1,0
Краевая вена уха	95,3±5,5	95,5±5,4	7,8±0,30	8,1±0,39	18,9±1,2	19,1±0,9

7 сут и более в местах бывшего тромбоза отмечалось развитие соединительной ткани.

При исследовании порций крови, полученной из периферического кровотока, было выявлено, что за весь период наблюдения (24—48 ч) на тромбоэластограммах время рекальцификации (г), время образования сгустка (к) и максимальная амплитуда (A_{\max}) не имели существенных различий ($p < 0,05$). Не изменялись при этом и другие исследуемые показатели свертываемости крови и фибринолиза (табл. 3.6).

В группе животных, у которых был произведен тотальный тромбоз всех основных вен матки, за исключением коллатералей, находящихся в брыжейке матки, в первой половине беременности был зарегистрирован лизис плодных яиц. Во второй половине беременности это приводило к мумификации плодов, в конце беременности происходили роды недоношенными, мертвыми плодами. При гистологическом исследовании наблюдались атрофия и деструктивные изменения мышечного слоя всей матки и ее брыжейки.

Следует отметить, что после введения раствора тромбопластина не было обнаружено достоверных изменений свертываемости крови и фибринолиза в пробах крови, полученных из периферических сосудов через 24 и 48 ч и после развития почти полной недостаточности маточно-плацентарного кровообращения.

В экспериментах с наложением лигатур на основные сосудистые пучки матки были выявлены практически полное прекращение циркуляции в ней крови, гибель плодов, а при морфологическом исследовании — атрофия матки. Свертываемость крови и фибринолиз в крови не изменялись.

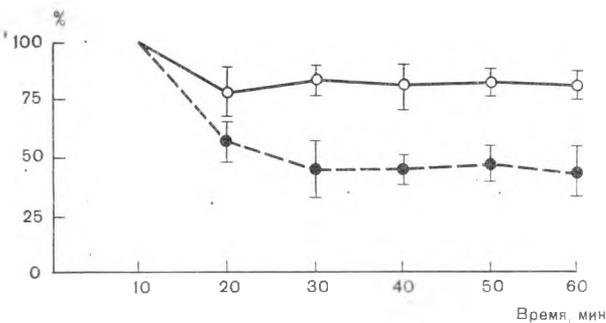
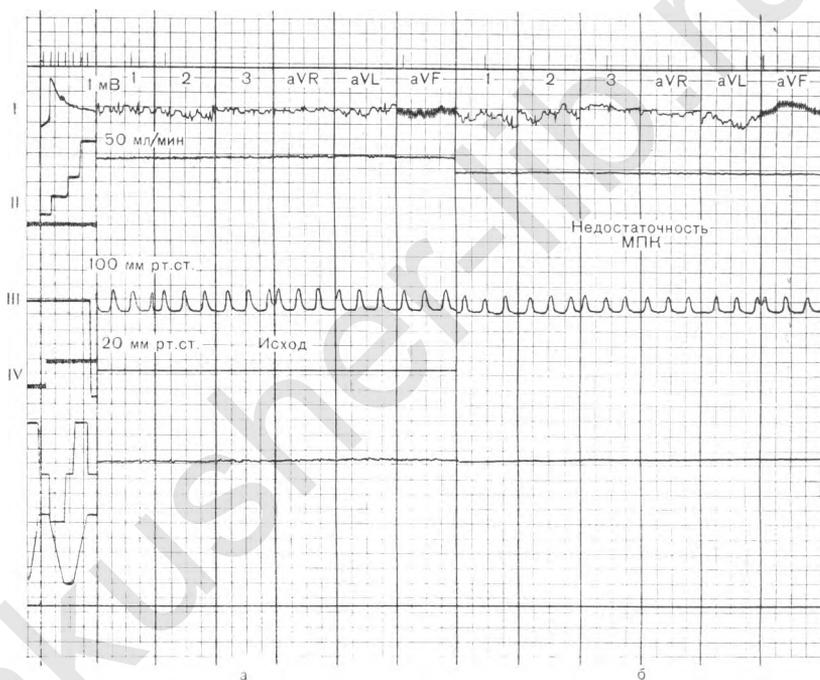


Рис. 3.16. Динамика лимфооттока в норме (I) и при нарушении маточно-плацентарного кровообращения (II).

Рис. 3.17. ЭКГ (I), поток крови в вене матки (II), давление в аорте (III) и давление в вене матки (IV) в норме (а) и в зоне тромбоза (б). Градиент давлений в зоне тромбоза равен нулю.



Таким образом, проведенные исследования показали, что только хроническое (до 30%) нарушение кровоснабжения матки вызывает недоразвитие плодов. При моделировании недостаточности маточно-плацентарного кровообращения путем уменьшения кровоснабжения матки отмечаются ее недоразвитие или атрофия отдельных участков, наблюдается очаговое формирование тромбов, но только на тех участках матки, где возникала местная ишемия. Помимо этого, выявлялись гипергидратация тканей матки и нарушение лимфооттока. Показа-

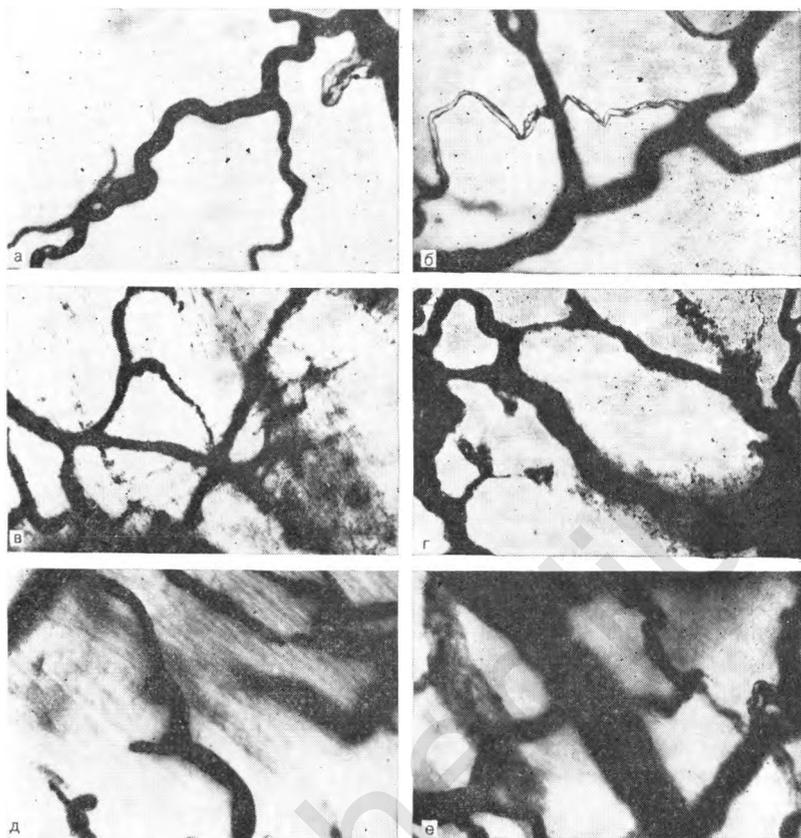


Рис. 3.18. Микрососудистое русло миометрия кролика.

- а — нормальное артериолярное звено; б — нормальное веноулярное звено;
- в — спазм и запустевание в артериолярном звене; г — спазм с явлениями стаза в веноулярном звене; д, е — полнокровие соответственно в артериолярном и веноулярном звеньях. $\times 100$.

тели свертываемости крови и ее фибринолиза в периферических и центральных сосудах подопытных животных практически не изменялись.

На основании этого можно сделать вывод, что местные нарушения кровообращения, к которым относится и недостаточность маточно-плацентарного кровообращения, не вызывают повреждения системы гемостаза животных при удовлетворительной функции других жизненно важных органов. При регионарных повреждениях маточного кровотока нарушается маточно- и фетоплацентарное кровообращение, при этом наблюдается как бы «секвестрация» поврежденных участков сосудистой системы матки. Поврежденные сосуды выключаются из кровообращения, и большинство продуктов деградации тканей либо не попадает

Таблица 3.6

ПОКАЗАТЕЛИ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА
У БЕРЕМЕННЫХ ЖИВОТНЫХ ЧЕРЕЗ 24 Ч
ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ТРОМБОПЛАСТИНА В СОСУДЫ МАТКИ ($M \pm m$)

Показатели свертываемости	Сосуды		
	краевая вена уха	маточная вена	маточная артерия
Время рекальцификации крови, с	96,3 ± 7,2	103,7 ± 10,2	99,7 ± 11,6
Количество тромбоцитов, в г/л	360,1 ± 26,1	320,2 ± 38,6	333,7 ± 39,8
Тромбопластиновое время по Квику, с	10,2 ± 0,8	9,7 ± 1,0	10,3 ± 1,1
Фибринолитическая активность (лизис через 3 ч), мм	19,4 ± 2,1	18,7 ± 2,2	19,2 ± 2,3

в общую сосудистую систему, либо нейтрализуется в общем кровеносном русле.

При общих расстройствах, возникающих, например, при экспериментальной нефропатии и заболеваниях почек, развиваются нарушения многих органов и систем, обнаруживаются системные расстройства гуморальной регуляции, в том числе нарушения гемостаза. Недостаточность маточно-плацентарного кровообращения возникает вторично после нарушения центральной гемодинамики подопытных животных.

С целью выяснения участия гуморальных факторов в регуляции плацентарного кровообращения были исследованы неспецифическая биологическая токсичность и состояния лимфатического дренажа тканей интактных животных при нанесении биологических жидкостей, полученных в конце опытов моделирования недостаточности маточно-плацентарного кровообращения, на брыжейку тонкой кишки подопытных крыс. Исследовали кровь из вен матки, околоплодную жидкость и кровь плодов. Было установлено, что при регистрации «исходного фона» (в норме) в микроциркуляторном русле брыжейки крыс в области расположения клапанного аппарата лимфатического сосуда определялся широкий просвет (рис. 3.19). Временами стенки сосуда сокращались до 8—12 в мин. В момент сокращения лимфатического сосуда открывались его клапаны и происходило более быстрое продвижение лимфы. Кровеносные сосуды имели ровные контуры, отмечалось равномерное продвижение по ним крови. Аналогичная картина наблюдалась и при нанесении образцов крови плодов и околоплодных вод на брыжейку тонкой кишки крыс, полученных от контрольных животных в конце физиологической беременности. Ни в одном наблюдении при нанесении контрольных проб не было выявлено патологической вазоактивной реакции.

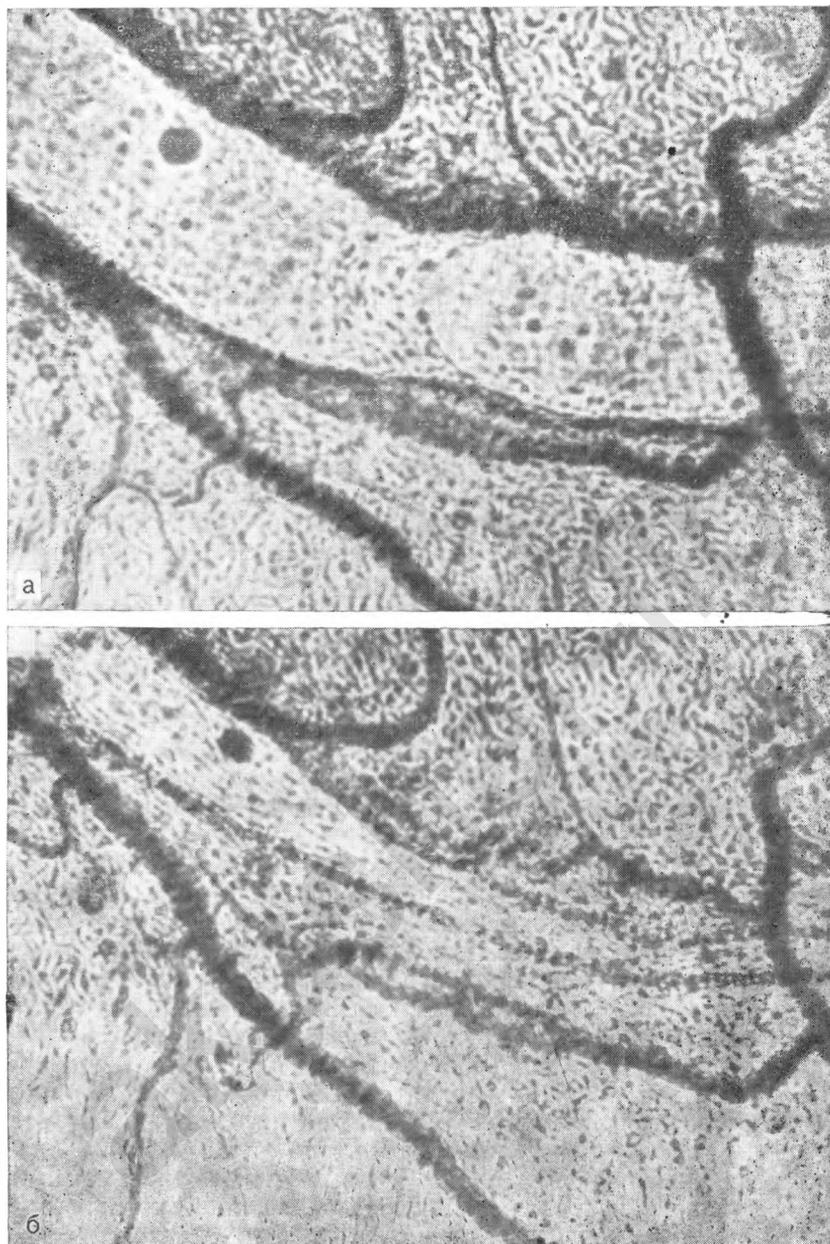


Рис. 3.19. Лимфатический сосуд с клапанным аппаратом брыжейки тонкой кишки крысы в норме (а) и после нанесения токсичной биологической жидкости (б). $\times 120$.

При нанесении на брыжейку биологических жидкостей, полученных в конце опыта после моделирования недостаточности маточно-плацентарного кровообращения, были зарегистрированы вазоактивные реакции независимо от того, какой материал (кровь матки, плода или околоплодные воды) наносили на область клапанного аппарата лимфатического сосуда (см. рис. 3.19). Эти реакции выражались в сильном, спастическом сокращении лимфатического сосуда на всем его протяжении. При спазме единичных мышечных волокон контур сосуда имеет перетяжки, что свидетельствует о менее выраженной вазоактивной реакции. Количество сокращений лимфатического сосуда при этом значительно уменьшалось. Клапаны сосуда были закрыты, движения лимфы практически не наблюдалось. Такие изменения возникали примерно через 60—120 с, после нанесения на брюшину брыжейки околоплодных вод или через 30—90 с после нанесения образцов крови матки и плодов на тот же объект. Это свидетельствует о более высоком содержании эндотоксинов, проявляющих вазомоторное действие, в крови плодов.

При этом также регистрировались нарушения кровообращения, выразившиеся в уменьшении диаметра приводящих и отводящих звеньев микроциркуляторного русла (см. рис. 3.19). В сосудах ток крови значительно снижался, отмечался толчкообразный кровоток, а в ядре капилляров он вообще прекращался. При этом важно отметить, что не всякая кровь матки вызывала такие реакции. Патологическое нарушение дренажа тканей наблюдалось только в том случае, если на исследуемый объект наносили образцы, полученные из оттекающих от поврежденных участков тканей сосудов. Кровь, оттекавшая из других областей, по своей реакции мало чем отличалась от исследованной в контроле.

Таким образом, проведенные опыты показали, что при нарушениях маточно-плацентарного кровообращения в тканях матки и плода наблюдаются явления деструкции, которые приводят к появлению в биологических жидкостях токсичных продуктов эндогенной природы, оказывающих повреждающее действие на сосудистую систему, тем самым ухудшая и без того недостаточное кровообращение. Нам уже удалось выявить влияния материнской гуморальной регуляции на фетоплацентарное кровообращение, так как концентрации эндотоксинов в крови матки и плода были примерно одинаковыми. По-видимому, эта регуляция осуществляется опосредованно через маточно-плацентарное кровообращение, а именно его уменьшение вызывает гипоксию плода, сопровождающуюся появлением в крови плода продуктов деградации тканей, оказывающих эндотоксическое действие на сосуды и на фетоплацентарное кровообращение в целом.

Важно отметить, что все проявления недостаточности маточно-плацентарного кровообращения независимо от видов экстрагенитальной патологии или осложнений беременности при-

водят также к нарушениям гуморальной регуляции плода и повреждению биофизических свойств его крови. В исследованиях J. R. Humbert и соавт. (1969), B. L. Sheppard и соавт. (1974) была обнаружена повышенная вязкость крови у плодов с гипотрофией, при перенесенной беременности, позднем токсикозе и сахарном диабете. Эта гипервязкость крови была связана с повышением гематокрита и являлась свидетельством нарушения перфузией тканей и движения жидкости.

Нарушение кровотока в плодовой части плаценты при тромбозах и инфарктах происходит, по данным R. L. Naeye (1977), вследствие окклюзии спиральных артерий миометрия и децидуальной оболочки, а также задержки венозного дренажа. При беременности, сопровождающейся гипертензией, инфаркты плаценты наблюдаются очень часто. Это относится и к состоянию протеинурии [Little W. A., 1980]. В некоторых исследованиях было показано, что при гипертензии белки плазмы крови поступают в ткани сосудов, образуя скопления фибриноида, которые повреждают артерии и значительно чаще, чем в контроле, приводят к образованию тромбоза. R. C. Goodlin (1976) считает, что причиной недостаточности маточно-плацентарного кровообращения и инфарктов плаценты является высокая вязкость материнской крови.

Результаты планиметрических исследований плацент, проведенных при недостаточности маточно-плацентарного кровообращения, показывают, что при этой патологии на материнской стороне плаценты выявлялись значительные участки с инфарктами и множественными петрификатами. Инфаркты занимали от 15 до 40% всей площади плаценты. Наибольшую площадь плаценты инфаркты занимали при перенашивании беременности, наименьшую — при ее невынашивании. В большей степени площадь инфарктов зависела не от вида патологии беременности, а от степени недостаточности маточно-плацентарного кровообращения. Распределение наблюдений в зависимости от величины объемного кровотока (ОК) в межворсинчатом пространстве показало, что уменьшение ОК на 28—35% (в норме около 100 мл/мин на 100 г ткани плаценты) приводило к появлению инфарктов, занимающих 15—20% площади плаценты. При ОК, сниженном на 36—40%, инфаркты занимали 18—30% ее площади, а при снижении ОК более 40% площадь инфарктов равнялась 25—40%. В зонах деструкции регистрировались тромбозы сосудов, большое количество крупных и мелких петрификатов, обширные фибриноидные скопления, фибриноидный некроз (рис. 3.20). Мелкие сосуды не были заметны. При нефропатии, невынашивании и перенашивании беременности патологические изменения в области инфарктов и в перинфарктной зоне плаценты были идентичными. Наряду с участками деструкций в перинфарктной зоне определялись участки с четкообразными изменениями контуров сосудов. Одновременно в этой зоне плаценты наблюдалось значительное увеличение количества сосу-

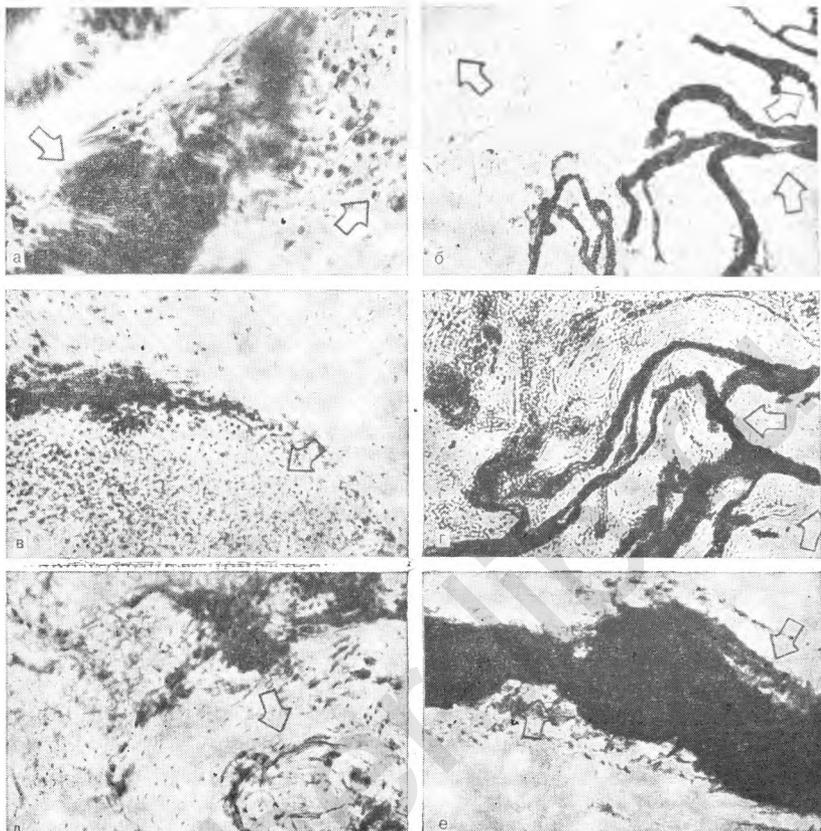


Рис. 3.20. Плацента при недостаточности маточно-плацентарного кровообращения.

а, б — измененные артериальное и веноулярное звенья; в — крупная вена; г — фибриноидное скопление и некроз; д — лимфоцитарная инфильтрация; е — тромбоз сосуда.

дов, свидетельствовавшее о полнокровии на одних участках и об ишемии на других (см. рис. 3.20).

Кроме того, на этих участках отмечалось уменьшение диаметров всех сосудов микроциркуляторного русла плацент. Уменьшение диаметров микрососудов отмечалось вследствие спазма мышечной оболочки и интерстициального отека. Особенно резкое уменьшение диаметров сосудов было выявлено в отводящих сосудах микроциркуляторного русла, что было связано в основном с уменьшением количества сосудов на 25—30% в сравнении с контролем. Все это свидетельствует о наличии явлений ишемии в перинфарктных зонах плаценты.

Плацентарное кровообращение может нарушаться и при наличии патологических процессов в организме плода. Установлено, что в ответ на гипоксию у плодов происходит нарушение гу-

моральной регуляции [Herropen A. et al., 1972], выражающееся в том, что из хромофильных тканей плода выделяется повышенное количество норадреналина. По данным В. С. Schifrin и соавт. (1972), В. Комарову (1973), содержание норадреналина в крови плода определяет характер его сердечной деятельности. Т. Brundin (1965), S. W. Cormichael (1974) обнаружили усиление сердцебиений, повышение артериального давления и сердечного выброса в ответ на повышение уровня катехоламинов в крови плода. Т. Капеока и соавт. (1979) было показано, что концентрация норадреналина в крови плода, превышающая 90 нг/мл, приводит к таким патологическим изменениям биохимических показателей его крови, как дефицит оснований, повышение уровня лактата и пирувата, что свидетельствует о наличии метаболического ацидоза. Такой же эффект от воздействия кортизола на обмен плода был отмечен J. R. C. Challis (1975).

В генезе недостаточности кровообращения в плаценте большую роль может играть и биологически активный ренин, выделяемый с 20-й недели беременности почками плода [A. Molteni et al., 1974]. По данным F. V. Broughton-Pipkin (1975), концентрация ренина к сроку родов находится в пределах 10 моль/л. Такое содержание ренина может вызвать спазм сосудов плаценты. Следовательно, при ишемии плаценты на месте повреждений с материнской стороны могут развиваться тромбозы, вызывающие нарушение маточно-плацентарного кровообращения.

Экспериментально недостаточность фетоплацентарного кровообращения изучена еще недостаточно. Моделирование этой патологии в настоящее время осуществляют либо путем уменьшения количества котиледонов плаценты хирургическим способом [Alexander D. P., 1966], либо наложением лигатур на сосуды пуповины. При таком моделировании снижался обмен между матерью и плодом и в ответ на это происходил компенсаторный рост оставшихся частей плаценты либо возникало нарушение сначала фетоплацентарного, а затем и маточно-плацентарного кровообращения. Характерно, что морфологически на плодовой части плаценты на фоне полнокровия определялись большие участки тромбозов со всеми проявлениями дегенерации тканей, а на материнской части — тромбоз межворсинчатого пространства плаценты. Клинически изменение фетоплацентарного кровообращения вызывает нарушения структуры и функции плаценты, а также глубокие нарушения в состоянии плода вплоть до его гибели. Цитируя Ю. В. Гулькевича и соавт. (1968), В. И. Грищенко и соавт. (1978) указывают, что нарушение фетоплацентарного кровообращения может быть обусловлено тремя основными причинами: 1) сдавлением сосудов пуповины (обвитие, узлообразование, перекручивание, предлежание и выпадение, сдавление пуповины в родах при тазовых предлежаниях); 2) повреждением сосудов пуповины (растяжение, разрыв, кровоизлияния, гематомы); 3) отслойкой плаценты или другими нарушениями кровообращения плаценты и плода.

В. И. Грищенко и соавт. (1978) подробно изучили плаценты плодов при нарушениях кровообращения в сосудах пуповины. Авторы обнаружили увеличение массы таких плацент до $418 \pm \pm 21,6$ г. Макроскопически плаценты были неравномерно полнокровными и лишь в тех случаях, когда плод погибал задолго до родов, они были анемичными. Результаты микроскопического исследования плацент были одинаковыми. В плацентах выявляли причины острого нарушения гемодинамики, сосуды артериальной и венозной систем ветвистого хориона были расширены, полнокровны, с явлениями стаза крови вплоть до образования геморрагических инфарктов. В сосудах хориальной пластинки и ствольных ворсин обнаруживали тромбы. Часть сосудов хориона была паретически расширена и не содержала элементов крови. Одновременно с этим были заметны многочисленные кровоизлияния с образованием гематом. В децидуальной оболочке и гладком хорионе также выявлялись полнокровные сосуды и одиночные свежие кровоизлияния.

Вторичные изменения в плацентах сводились к следующему. Отмечалась дисконплексація ворсин с расположением их по оси, параллельной хориальной пластинке и децидуальной оболочке, склероз стромы ворсин, изменений в сосудах с облитерацией их просвета и др. Выраженность вторичных изменений была пропорциональна интервалу времени от момента антенатальной гибели плода до его рождения.

W. V. Giles и соавт. (1985) была выявлена взаимосвязь между результатами пульсографии артерий пуповины и морфометрии сосудов плаценты. Обнаружено, что чем выше индекс резистентности артерий пуповины, тем меньше масса плаценты, ее диаметры и просветы артериальных сосудов.

Проведенные нами исследования ОК в межворсинчатом пространстве плацент у пациенток, у которых было выявлено расстройство фетоплацентарного кровообращения вследствие наличия синдрома Эдвардса, резус-конфликта и внутриутробного инфицирования, показали, что непосредственно перед гибелью плода и в первые часы после нее патологических изменений маточно-плацентарного кровообращения не происходит. Достоверное снижение маточно-плацентарного кровообращения было установлено только через 2 сут после антенатальной гибели плода. Пульсаторный индекс, полученный при пульсографии артерий пуповины непосредственно перед гибелью плодов, был повышен и колебался от 2,8 до 3,6. Корреляции между данными, полученными при плацентосцинтиграфии и доплерометрии артерий пуповины, в случаях острой и подострой сердечно-сосудистой недостаточности плода не установлено. По-видимому, для реализации повреждений маточно-плацентарного кровообращения в таких ситуациях необходимо довольно много времени. При хронической сердечно-сосудистой недостаточности плода маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровотоки в большинстве наблюдений коррелировали между собой.

**КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА
ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Плацентарная недостаточность имеет некоторые общие и местные проявления, несмотря на крайне слабо выраженную клиническую симптоматику. Как правило, жалоб беременные не предъявляют. Однако у некоторых беременных не происходит физиологическое увеличение массы тела. Возможны нарушения метаболизма и гормонального баланса. К местным проявлениям плацентарной недостаточности относятся изменения в организме плода и плаценты. Отмечаются нарушения роста и развития плода, страдает его состояние, что выражается в изменении его двигательной активности и сердечной деятельности. Изменения в плаценте (структурные и функциональные) можно определить лишь с помощью объективных методов исследования.

При обследовании беременных можно заподозрить наличие плацентарной недостаточности, зная причины ее возникновения, однако в отсутствие ЗВУР плода подчас не удастся выявить какие-либо признаки этого синдрома. Вследствие этого диагноз плацентарной недостаточности устанавливают на основании результатов комплексного обследования беременных, данных тщательно собранного анамнеза с учетом условий жизни и труда, вредных привычек, экстрагенитальных заболеваний и осложнений беременности. Все необходимые методы диагностики не всегда можно применить в практических учреждениях, поскольку для этого необходима специальная дорогостоящая аппаратура (радиоизотопная, ультразвуковая, радиоиммунологическая и др.), которую используют в крупных научно-исследовательских учреждениях и клиниках, а также в специальных диагностических центрах. Комплексное обследование, проводимое с целью диагностики плацентарной недостаточности, должно включать: 1) оценку роста и развития плода путем тщательного измерения высоты дна матки с учетом окружности живота и массы тела беременной, ультразвуковой биометрии плода; 2) оценку состояния плода посредством изучения его двигательной активности и сердечной деятельности; 3) ультразвуковую оценку состояния плаценты; 4) изучение плацентарного кровотока, кровотока в сосудах пуповины и крупных сосудах плода; 5) определение уровня гормонов в крови и специфических белков беременности; 6) оценку состояния метаболизма и гемостаза в организме беременной.

Не вызывает затруднений диагностика плацентарной недостаточности, сопровождающейся ЗВУР плода. Выявить расстрой-

ства газообмена и хроническую гипоксию плода значительно сложнее. Так, по нашим данным, на основании тщательного клинического обследования беременных группы высокого риска перинатальной патологии правильный диагноз ЗВУР плода различной степени тяжести удается установить в 91,4% наблюдений. В ряде случаев ЗВУР плода выявляли в ранние сроки беременности — 16—17 нед.

Интерпретация большинства параметров, которые получают при наблюдении за беременной с помощью эндокринологических, биохимических и биофизических методов исследования, основывается на точном знании гестационного возраста плода. Гестационный возраст должен учитываться и при проведении терапии, адекватной соответствующему сроку беременности. Тщательному обследованию для выявления плацентарной недостаточности подлежат все беременные группы высокого риска, перинатальной патологии, у которых возможно первичное или вторичное нарушение структуры и функции плаценты.

4.1. РОСТ И РАЗВИТИЕ ПЛОДА

Рост и развитие плода во время беременности определяют с помощью наружного акушерского исследования (измерение и пальпация) и ультразвукового сканирования. Каждый из этих методов имеет свои достоинства и недостатки. Скрининговым методом является измерение высоты дна матки (ВДМ) над лоном в сопоставлении с окружностью живота, массой тела и ростом беременной. Однако больше информации дает ультразвуковая биометрия плода, которая позволяет уточнить гестационный срок с точностью до $1/2$ —1 нед и определить размеры отдельных частей плода.

Одним из важных клинических тестов для выявления ЗВУР плода является тщательная оценка в динамике высоты дна матки над лоном. По данным J. Velizan и соавт. (1978), расхождение между истинным сроком беременности, установленным после родов, и предполагаемым на основании результатов измерения ВДМ над лоном не превышало 2 нед. Наибольший прирост ВДМ авторы зарегистрировали между 22-й и 36-й неделей беременности с последующей стабилизацией этого показателя после 38-й недели. Коэффициент корреляции между ВДМ и длительностью физиологической аменореи составил 0,812.

Нами разработаны нормативные показатели этого параметра (рис. 4.1). Полученные нами данные о ВДМ по мере прогрессирования беременности полностью согласуются с данными J. Velizan и соавт. (1978). Отмечается постепенное снижение среднего прироста ВДМ: до 30-й недели беременности этот показатель составляет 0,7—1,9 см/нед, между 30-й и 36-й неделей — 0,6—1,2 см/нед и после 36-й недели — 0,1—0,4 см/нед. Обращает на себя внимание большой диапазон колебаний ВДМ у женщин с одинаковым сроком беременности. Детальный анализ позво-

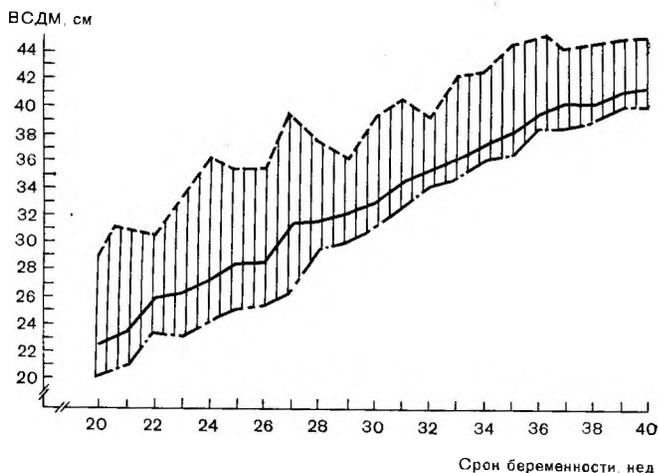


Рис. 4.1. Изменение высоты стояния дна матки над лоном при физиологической беременности (средние значения с колебаниями вариационного ряда).

лил установить факторы, влияющие на изменение ВДМ при физиологически протекающей беременности. К ним относятся небольшой рост беременной (менее 152 см), различные варианты положения и предлежания плода. Установлена прямо пропорциональная зависимость между количеством родов в анамнезе и ВДМ.

Хорошо известна зависимость между ВДМ и количеством околоплодных вод, размерами плода, наличием ожирения у матери. У беременных, родивших крупных детей (масса более 4000 г), ВДМ, как правило, превышала средний нормативный показатель. Зависимость между ВДМ и количеством околоплодных вод наиболее отчетливо проявляется до 32-й недели беременности, после этого срока значительного увеличения ВДМ при многоводии мы не выявили. При этом на поздних сроках беременности более показательна окружность живота.

Особо следует отметить ситуацию, возникающую у беременных с резус-сенсбилизацией при развитии отечной формы гемолитической болезни плода. При этой патологии ВДМ значительно превышает уровень нормативных показателей до 10—12 см при доношенной беременности. Поэтому, разрабатывая вопросы диагностики ЗВУР плода с помощью определения ВДМ, необходимо принимать во внимание все указанные выше моменты.

Связь между величиной ВДМ и задержкой роста плода К. Rumbolz и L. McGeogan установили еще в 1953 г. Этот метод диагностики гипотрофии плода широко пропагандировали J. Velizan и соавт. (1978), K. E. Ruckhaberle и соавт. (1979), P. Qua-

ганта и соавт. (1981), S. Chattigius и соавт. (1984), считавшие, что уменьшение расстояния между симфизом и дном матки указывает на наличие ретардации плода. Однако мнения о диагностической ценности этого параметра разноречивы. Так, исследования, проведенные J. Calvert и соавт. (1982), не обнаружили доказательств в пользу связи между темпами роста ВДМ и вероятностью развития гипотрофии плода. По мнению исследователей, разницу при измерении можно уловить только между здоровыми плодами, плодами с выраженной гипотрофией (ниже 10-го перцентиля) и крупными плодами (выше 90-го перцентиля), поскольку даже движение плода способно значительно изменить ВДМ. При диагностике гипотрофии плода этим методом авторы выявили большой процент ложноположительных результатов (71%). В то же время J. Calvert и соавт. (1982) считают, что, несмотря на малую информативность одного этого параметра, его с успехом можно применять в качестве скринингового метода диагностики.

По мнению R. Pitkin (1979), результаты этого простого хорошо известного клинического способа в достаточной мере коррелируют с данными биохимических и других методов исследования. Использование параметра ВДМ позволило J. Belizan и соавт. (1978) в 86% наблюдений выявить плодов массой ниже 10-го перцентиля. Опытный клиницист, используя измерение ВДМ при объективном обследовании беременной женщины, может правильно поставить диагноз ЗВУР плода различной степени тяжести в 96,8% наблюдений. Однако точность метода зависит от многих факторов, в частности опыта и квалификации акушера-гинеколога.

Результаты ретроспективного анализа частоты установления правильного диагноза ЗВУР плода по данным измерения ВДМ представлены в табл. 4.1.

Наиболее часто правильный диагноз ЗВУР плода устанавливают в сроки беременности свыше 32 нед, особенно при

Таблица 4.1

ЧАСТОТА (В ПРОЦЕНТАХ) УСТАНОВЛЕНИЯ ПРАВИЛЬНОГО ДИАГНОЗА
ЗВУР ПЛОДА ПО ДАННЫМ ИЗМЕРЕНИЯ ВДМ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА БЕРЕМЕННОСТИ
И СТЕПЕНИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОТРОФИИ НОВОРОЖДЕННОГО

Степень внутриутробной гипотрофии новорожденного	Независимо от срока	В сроки беременности, нед		
		до 25	до 31	свыше 32
I степень (между 25-м и 10-м перцентилями)	52	32,1	43,1	61,5
II степень (между 10-м и 3-м перцентилями)	58	52,6	55,8	60,0
III степень (3-й перцентиль и ниже)	78	47	63	94,4

III степени нарушения роста и развития плода (94,4%). Следует отметить возможность выявления ЗВУР плода во II триместре беременности у каждой второй—третьей женщины с плацентарной недостаточностью. Несоответствие ВДМ гестационному возрасту наблюдается у ряда беременных с 16—17-й недели независимо от степени задержки развития плода в конце беременности.

При плацентарной недостаточности отмечается снижение темпов роста ВДМ. Стабилизация этого показателя при ЗВУР плода происходит несколько раньше, чем при нормальном развитии плода (в 36 нед по сравнению с 38 нед), и колебания ВДМ для каждого срока беременности у женщин данной группы гораздо менее выражены.

В. Westin (1977), проводивший исследования трех показателей (масса тела беременной, ВДМ, окружность живота) в большой популяции, выявил наибольшую чувствительность показателя ВДМ (68%) при выявлении внутриутробной задержки роста плода, крупного плода и двойни. У 44% беременных, у которых ВДМ снижена на 2 см и более, родились дети с признаками внутриутробной гипотрофии. В то же время при ВДМ, превышающей нормативные показатели на 2 см, полностью исключается асимметричная ЗВУР.

Следовательно, систематическое измерение ВДМ позволяет выявить беременных группы повышенного риска развития гипотрофии у плода, при этом, однако, необходимо точно знать гестационный возраст.

Установление гестационного возраста с помощью клинических методов нередко представляет определенные трудности. В этих ситуациях ультразвуковое исследование оказывает неоценимую помощь.

В ранние сроки беременности определение гестационного возраста основывается на измерении размеров плодного яйца. Сроки выявления плодного яйца в матке зависят от разрешающей способности ультразвуковой аппаратуры. Используемые в последние годы ультразвуковые приборы, работающие в реальном масштабе времени, позволяют диагностировать беременность на основании визуализации плодного яйца в матке уже с 3—4-й недели. В отдельных наблюдениях в 4 нед внутри плодного яйца удается определить эмбрион, а в 5—6 нед — его сердечную деятельность.

Взаимосвязь величины наружного и внутреннего диаметров плодного яйца со сроком беременности выражается уравнениями:

$$W = 1,456 D_n + 0,017,$$

$$W = 1,55 D_b + 1,753,$$

где D_n — наружный; D_b — внутренний диаметры плодного яйца, см; W — срок беременности, нед [Стыгар А. М., 1982].

Ошибки в определенные сроки беременности при этом состав-

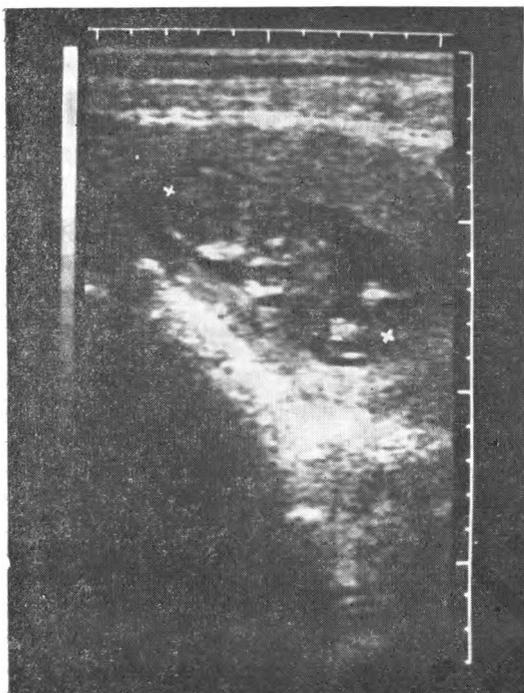


Рис. 4.2. Крестцово-теменной размер плода (эхограмма).

ляют соответственно ± 5 и ± 6 дней. Более точные данные (± 3 дня) были получены при установлении срока беременности на основании измерения крестцово-теменного размера (КТР) плода (рис. 4.2) по методу, разработанному Н. Robinson (1973):

$$W = \sqrt{13,9646 \text{ КТР} - 4,1993} + 2,155.$$

В аналогичных исследованиях L. Hellman и M. Kobayashi (1969), R. Sabbagha и I. Kipper (1980) также выявлена высокая корреляция ($r=0,96$) между вычисленным на основании КТР предполагаемым сроком родов и истинной датой рождения. Используя этот метод, можно определить срок беременности до 20 нед. I. Kodaj и J. Szalay считают, что с помощью измерения КТР в 29,5% случаев уже до 20 нед беременности можно диагностировать внутриутробную задержку роста плода.

Однако, по мнению J. Pedersen (1982), наиболее точное определение возраста плода возможно при сроке беременности 10—11 нед, после которого активные движения плода затрудняют это измерение. Автором отмечены также различия между КТР у плодов женского и мужского пола.

Точность определения фетального возраста увеличивается ($\pm 2,7$ дня) в тех случаях, когда проводят несколько измерений КТР [Robinson H., Fleming J., 1975]. При однократном измерении ошибка составляет $\pm 4,7$ дня.

При установлении срока беременности после I триместра измерение бипариетального размера (БПР) головки, или цефалометрия плода, остается наиболее распространенным методом. Кроме БПР головки, ряд авторов используют такие параметры, как площадь или окружность головки и лобно-затылочный диаметр [Алишаускас И. П., 1981; Christie A., 1978; Neilson J., Hood V., 1980; Chervenak F. et al., 1983; Deter R. et al., 1983].

Существует большое количество нормограмм для установления срока беременности с помощью определения БПР, которые различаются в зависимости от исследуемой популяции, а также используемой методики и техники [Алишаускас И. П., 1981; Персианов Л. С., Демидов В. Н., 1982; Campbell S., Newman G., 1971; Holländer H., 1972; Varna T., 1973; Levi S., Smets P., 1973; Sabbagha R., Hugley M., 1978, и др.]. Всеми авторами отмечена одинаковая тенденция увеличения БПР головки, а именно неравномерное его увеличение. С увеличением срока беременности скорость роста головки плода замедляется. Кривая роста БПР сначала довольно круто поднимается вверх, но постепенно становится плоской. Так, до 30-й недели беременности БПР увеличивается на 3 мм/нед, в 30—34 нед — на 1,3 мм/нед и после 34 нед — на 1 мм/нед.

Единого мнения придерживаются исследователи и в отношении сроков проведения ультразвукового исследования: наиболее точно установить срок беременности позволяет измерение БПР во II триместре. Точность однократного измерения БПР, по данным R. Sabbagha (1980), составляет ± 10 —11 дней в 17—26 нед, ± 14 дней в 27—28 нед и ± 21 день в 29—40 нед. S. Campbell (1976) считает, что наименьшая ошибка при определении гестационного возраста плода (± 10 дней) отмечается при проведении исследования до 28-й недели беременности.

Таким образом, чем больше срок беременности, тем меньше точность определения гестационного возраста плода и соответственно меньше прогностическая ценность этого метода. Оптимальным для прогноза даты родов считается измерение БПР в 16—24 нед. Некоторые исследователи полагают, что точность определения гестационного возраста при динамических измерениях БПР идентична точности данных, полученных при клиническом обследовании [Kurtz A. et al., 1980; Andersen H. et al., 1981]. Низкую информацию имеет однократное измерение БПР в поздние сроки беременности. Это объясняется тем, что кривая роста БПР в эти периоды уплощается и, кроме того, возможны нормальные колебания этого параметра в 3—4 нед [Persson P. H. et al., 1978]. Даже динамические измерения БПР в эти сроки беременности не позволяют диагностировать ЗВУР плода, так как скорость прироста БПР у гипотрофичных плодов в среднем только на 10% ниже, чем у здоровых.

Поскольку большинство осложнений беременности возникает в поздние ее сроки, рутинный ультразвуковой скрининг всех беременных в I—II триместрах оправдан, желателен и, как пока-

зывает опыт большинства исследователей, возможен. R. Martelin (1983), анализируя собственный опыт использования эхографии в ранние сроки беременности (17 нед), приходит к выводу, что это исследование позволяет выявлять случаи риска для матери и плода.

Рутинный ультразвуковой скрининг поддерживают многие исследователи в Великобритании и других странах [Meige H., 1981; Anderson R., Phillips P., 1982]. Использование ультразвуковой скрининговой программы в Швеции дало следующие результаты:

1) раннее выявление многоплодия, что привело к снижению частоты преждевременных родов при двойне с 33 до 10% и сопутствующему 10-кратному уменьшению перинатальной смертности (с 6 до 0,6%);

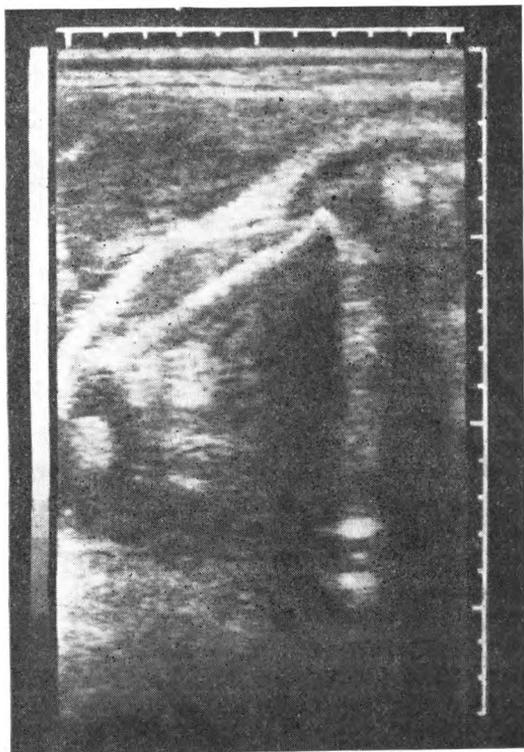
2) более точное определение гестационного возраста;

3) снижение частоты проведения рентгенологических исследований у беременных на 50%.

Исследования, проведенные в Австралии и США [Chapman M. et al., 1979; Goldkrand J., 1986], также свидетельствуют о высокой эффективности рутинного пренатального ультразвукового исследования. По мнению A. Selbing и соавт. (1984), при ранней ультразвуковой диагностике срока беременности даже однократное определение окружности живота плода в 32—35 нед позволяет выявить задержку внутриутробного развития плода приблизительно у 90% беременных.

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе появились сообщения об использовании для определения гестационного возраста плода такого показателя, как длина бедренной кости [Стрижаков А. Н. и др., 1984; Hohler C. et al., 1981, 1982; Quinlan R., 1982; Gramelini D., 1984]. Обнаружена высокая степень положительной корреляции между длиной бедренной кости плода и сроком беременности. Достоинствами этого метода являются возможность измерения длины бедренной кости, начиная с ранних сроков беременности, быстрый рост этого показателя по мере прогрессирования беременности, отсутствие артефактов за счет соседних структур. Этот метод представляет особую ценность в тех случаях, когда невозможно точно измерить БПР (низкое расположение головки в полости таза, задний вид) или размеры головки плода изменены вследствие патологического процесса (анэнцефалия, микроцефалия, гидроцефалия и т. п.). Изображение конечностей при ультразвуковом исследовании удается получить с 7 нед, однако точно измерить длину бедренной кости можно с 12—13 нед беременности. Рекомендуется измерять кальцинированную часть бедренной кости от проксимального до дистального метафиза (рис. 4.3). Возраст плода может быть установлен с помощью данного метода с точностью 95% при отклонении $\pm 6,7$ дня [O'Brien G. D. et al., 1981]. При сравнительном измерении длины бедренной кости с помощью ультразвукового и рентгенологического методов авторы

Рис. 4.3. Бедренная кость плода (эхограмма).



выявили незначительное различие. По данным В. Mattei и соавт. (1982), скорость роста бедренной кости до 24-й недели беременности постоянна и составляет 3 мм/нед, затем она снижается, составляя 2,2 мм/нед в 25—35 нед и 1,8 мм/нед после 35 нед. Точность установления срока беременности по этому показателю составляет от 6 дней до 24 нед. В более поздние сроки (25—35 нед) возможны отклонения от истинного срока беременности до 3 нед.

Результаты измерения длины бедренной кости и БПР головки сопоставимы до 26 нед; после этого результаты определения срока беременности по длине бедренной кости более точные. В то же время, по данным А. Н. Стрижакова и М. В. Медведева (1984), при использовании уравнений для определения срока беременности с включением показателя длины бедренной кости получены несколько лучшие результаты до 24 нед беременности, а при применении уравнения, включающего значение БПР головки плода [Демидов В. Н., 1979], — после 24 нед. Авторами предложено уравнение, определяющее взаимоотношения между длиной бедренной кости и сроком беременности:

$$W = 0,28 B^2 + 1,59 B + 11,66,$$

где W — срок беременности, нед; B — длина бедренной кости, см.

Таблица 4.2
НОРМАТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЛИНЫ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Срок беремен-ности, нед	Средняя дли-на, мм	Колебания, мм	Срок беремен-ности, нед	Средняя длина, мм	Колебания, мм
14	12,5	10—15	28	53,0	49—57
15	16,0	11—18	29	55,0	51—59
16	20,0	16—24	30	57,0	51—61
17	24,0	20—28	31	59,0	55—63
18	27,0	23—30	32	61,0	57—65
19	30,0	27—34	33	63,0	59—66
20	33,0	29—36	34	65,0	61—68
21	36,0	32—40	35	67,0	62—71
22	39,0	35—42	36	69	64—73
23	41,0	37—46	37	71	65—74
24	44,0	40—48	38	73	66—76
25	46,0	42—51	39	74	67—78
26	49,0	45—53	40	76	68—81
27	51,0	47—53			

А. Н. Стрижаков и соавт. (1984) разработали также нормативные показатели длины бедренной кости в различные сроки беременности (табл. 4.2).

Выявленные различия в результатах измерения длины бедренной кости, полученных разными авторами, объясняются особенностями проведения измерений и разными типами используемой аппаратуры. Однако большинство исследователей считают, что определение данного параметра позволяет с большой степенью точности установить срок беременности (особенно до 24 нед).

Кроме того, применение эхографии в конце беременности в большинстве случаев позволяет довольно точно установить длину плода, которая в известной мере отражает степень его зрелости [Стрижаков А. Н., Медведев М. В., 1984; Карпов С. Л. и др., 1985].

В исследованиях Р. Н. Persson и соавт. (1978) показано, что комбинированное измерение БПР головки и длины бедренной кости плода повышает точность определения срока беременности, уменьшая ошибку с 3,2 до 2,7 дня. Авторами предложена следующая формула, которая достаточно точна для 12—24 нед беременности:

$$\text{Гестационный возраст (в днях)} = \text{БПР} \cdot 1,2 \text{ ДБ} \cdot 1 + 49.$$

На целесообразность и необходимость включения измерения длины бедренной кости в комплекс ультразвуковой биометрии плода во II и III триместрах беременности указывают В. Ф. Ордынский (1987), Р. Русева и соавт. (1984), D. Gramellini (1984), E. Shalev и соавт. (1985) и др.

Таким образом, использование метода определения длины

бедренной кости одновременно с другими методами фетометрии расширяет возможности антенатального наблюдения за ростом и развитием плода.

В III триместре для установления срока беременности рекомендуется использовать измерение БПР головки и размеров туловища. Н. Е. Thompson и соавт. (1965) впервые использовали измерение размеров туловища для определения размеров плода. Основные расхождения в результатах последующих исследователей связаны с различием выбранных плоскостей для измерения. Так, К.-Н. Schlensker (1973) проводит измерения на уровне клапанов сердца. М. Hansmann (1976) — на уровне внутривенной части вены пуповины. Эта плоскость, ориентиры которой описаны S. Campbell и D. Wilkin (1975), сейчас широко используется при ультразвуковой диагностике, хотя некоторые авторы считают измерения на этом уровне «торакометрией», а не «абдоинометрией». М. Hansmann пришел к заключению, что в данном случае более логично пользоваться термином «торакоабдоинометрия».

В нашей стране широкое распространение получило измерение двух размеров плода: средних диаметров грудной клетки (на уровне створчатых клапанов сердца) и живота (в месте отхождения вены пуповины) [Персианинов П. С., Демидов В. Н., 1982]. Авторами выявлена четкая зависимость между этими параметрами и сроком беременности.

Опыт, накопленный в нашей клинике, свидетельствует о высокой информативности измерения диаметра живота (ДЖ). Диагностическое значение размеров грудной клетки имеет меньшее значение. Это относится как к задержке роста плода, так и к крупному плоду, например при сахарном диабете матери. При резус-конфликте измерение живота отражает патологическое увеличение печени и селезенки и позволяет индивидуально подходить к вопросу о сроках родоразрешения. Такого же мнения придерживается М. Hansmann (1977).

Помимо измерения среднего диаметра живота, используются такие параметры, как площадь и окружность живота (ОЖ). Измерения двух диаметров (переднезаднего и поперечного) достаточно для вычисления окружности живота и так же точно, как прямое компьютерное определение этого параметра при условии, что отношение переднезаднего диаметра к поперечному составляет не менее 0,8.

Определение площади или окружности живота зависит от возможности их измерений. Накопленный опыт проведения ультразвукового скрининга позволил М. Hansmann рекомендовать следующую последовательность измерения туловища плода: вначале определяют лучше визуализируемый диаметр, а затем, лишь при отклонении от его нормы, необходимо провести дополнительные измерения окружности и площади.

Проведенные в нашей клинике исследования позволили прийти к заключению, что для правильного определения геста-

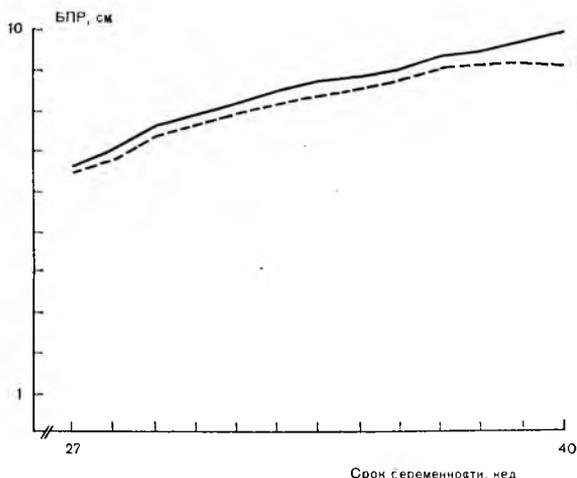


Рис. 4.4. Динамика бипариетального размера головки плода у беременной ростом более (I) и менее (II) 160 см.

ционного возраста плода по БПР головки необходимо учитывать рост матери.

Нами проведен анализ различных ультразвуковых параметров в III триместре при достоверно известном сроке беременности у 756 женщин, у которых рост был ниже 160 см. Контролем служили данные, полученные при ультразвуковом исследовании, проведенном у беременных ростом 160 см и выше. В этих группах различия касались лишь величины БПР (рис. 4.4). Как видно на рисунке, у женщин с небольшим ростом отмечаются более низкие показатели БПР головки плода. Различия в БПР головки между исследуемыми группами в основном составляли 2—3 мм, что соответствует его приросту за 1—1,5 нед.

Соответствие БПР головки гестационному сроку по номограмме, предложенной В. Н. Демидовым, мы наблюдали только у 15—20% беременных. Максимальный размер БПР головки плода при доношенной беременности составлял 9,2 см, масса детей при рождении во всех этих наблюдениях превышала 3100 г, варьируя от 3300 до 4000 г.

В связи с изложенным в дальнейшем при установлении гестационного возраста плода у беременных с ростом менее 160 см мы использовали разработанную нами номограмму, что позволило избежать ошибочных диагнозов в отношении задержки развития плода.

С целью оценки роста и физического развития плода при нормальном и патологическом течении беременности большинство исследователей используют такие показатели, как БПР головки, размеры груди и живота, соотношение БПР и диаметров живота, а также массу плода [Алишаускас И. Н., 1981; Красин Б. А., Крамарский В. А., 1984; Демидов В. Н., 1987; Geirsson R. T., Kullander S., 1982; O'Brien G. D., Queenan J. T., 1982, и др.].

По мнению Л. С. Персианинова и В. Н. Демидова (1982), уменьшение БПР головки на 2—2,5 нед по сравнению с нормальной величиной указывает на умеренную его гипотрофию, отставание на 3—4 нед свидетельствует о выраженном отставании развития плода. Авторами также было установлено, что уменьшение скорости роста БПР головки более чем на 30—35% по сравнению с нормальной величиной, установленное при обследовании, произведенном с интервалом 1,5—2,5 нед, является одним из ранних признаков нарушения развития плода.

В то же время полученные разными авторами результаты кефалометрии указывают на недостаточную эффективность этого метода в диагностике отставания развития плода, поскольку даже в этом случае размеры головки плода могут быть увеличены соответственно сроку беременности [Vagna T. R., 1973; Quelnan J. T. et al., 1976; Campbell S., 1977; Crane J. P. et al., 1977; Todros T. et al., 1980; Schmidt W. et al., 1982, и др.].

Отмечены широкие колебания чувствительности, специфичности и прогностической ценности (от 42 до 100%) измерения БПР головки при выявлении задержки роста плода. Измерение только БПР головки лишь несколько улучшает диагностику гипотрофии плода. БПР указывает на задержку или ускоренный рост плода только в сопоставлении с параметрами всего плода. Частота ложноотрицательных результатов при цефалометрии, по данным С. Ellis и М. J. Bennett (1981), составила 90%. Точность метода повышается при проведении динамического исследования, а также при измерении абдоминального и грудного диаметров плода, которые более информативны, чем БПР головки.

М. Hansmann (1977) указывает, что в 25% наблюдений при ЗВУР плода выявляются нормальные величины головки, в то время как параметры, определяемые при абдоинометрии, уменьшены в 90% случаев. Это связано с тем, что при ЗВУР плода его головной мозг в течение длительного времени продолжает расти, в то время как рост других частей тела замедляется. Это объясняется перераспределением кровообращения, обеспечивающим поддержание нормального кровоснабжения мозга у плода в условиях хронической гипоксии. Вследствие этого периферические отделы тела снабжаются кровью хуже, чем мозг, и рост их нарушается более значительно.

Фундаментальные патологоанатомические исследования Р. Gruenwald (1963, 1966), выявивших у гипотрофических плодов большую массу головного мозга по отношению к общей массе плода при уменьшении внутренних органов: тимуса, легких, печени и селезенки, подтверждают эту точку зрения.

Измерение размеров живота плода тем более важно, что этот параметр в определенной мере отражает размеры печени, которая при отставании развития плода повреждается наиболее сильно. Уменьшение ультразвуковых параметров живота плода возможно объяснить и сниженной толщиной его подкож-

ной клетчатки при гипотрофии ($3,4 \pm 0,15$ мм). На 40-й неделе физиологически протекающей беременности толщина клетчатки составляет $9,8 \pm 0,277$ мм [Suzin J., 1986].

Результаты фетометрии неодинаковы при различных типах ретардации плода. Это зависит от этиологического фактора, длительности и степени тяжести нарушений. В то время как асимметричная задержка роста плода с «поздним уплощением» кривой роста БПР головки [Campbell S., 1974], как правило, является результатом плацентарной недостаточности, симметричная ретардация — по S. Campbell «низкая» кривая БПР — обычно наблюдается у плодов с генетическими заболеваниями, хромосомными aberrациями, врожденными уродствами, внутриутробной инфекцией, а также недостаточным питанием матери [Rosso P., Winick M., 1974]. Частота врожденных уродств, по данным А. Kurjak и соавт. (1978), у плодов с симметричной ретардацией достигает 33%.

В связи с этим для выявления задержки роста плода S. Campbell (1976), L. Gagliardi и T. Todros (1976) и др. отдают предпочтение измерению отношения размеров головки и живота плода. Во II триместре беременности в норме это отношение превышает 1, но после 36 нед гестации это соотношение меняется в сторону превалирования размеров живота плода. В большинстве наблюдений при внутриутробном отставании развития плода эта закономерность нарушается. По данным М. Haps-тапп (1973), у 74% отставших в развитии плодов наблюдались высокие показатели отношения размеров головки и туловища, что указывало на меньшую подверженность изменениям роста головки плода при асимметричной гипотрофии. При симметричной задержке роста плода БПР головки увеличивается параллельно кривой роста, но остается значительно ниже нормы; величина соотношения БПР и окружности живота может оставаться без изменений [Oheal G. et al., 1984].

Для практического акушерства представляет интерес нормаграмма физического развития плода, разработанная И. П. Алишаускасом (1981) (рис. 4.5). Предложенный метод оценки роста плода, по мнению автора, имеет ряд преимуществ. Он позволяет следить в динамике за развитием плода, ростом отдельных частей его тела, а также определить начало, тяжесть и тип ретардации.

Исследования И. П. Алишаусаса (1981) показали, что в 50% случаев при поздней гипотрофии плода основным критерием ее диагностики являлись уменьшенные размеры живота плода при нормальном росте головки. Уменьшенный диаметр живота одновременно с отставанием роста головки отмечается у 39% плодов с данной патологией. Аналогичные данные получены и Г. В. Чистяковым (1982), который выявил отсутствие существенной разницы в темпах роста БПР головки у отставших в развитии и здоровых плодов.

Наши исследования показали, что при гипотрофии плода

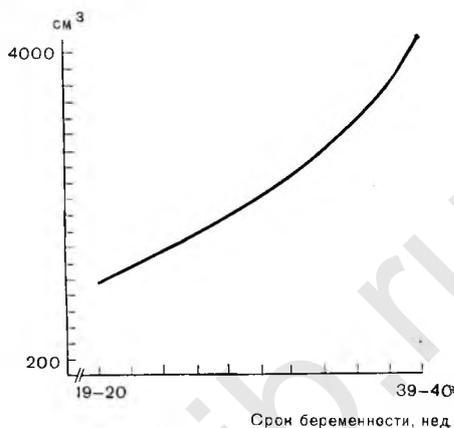
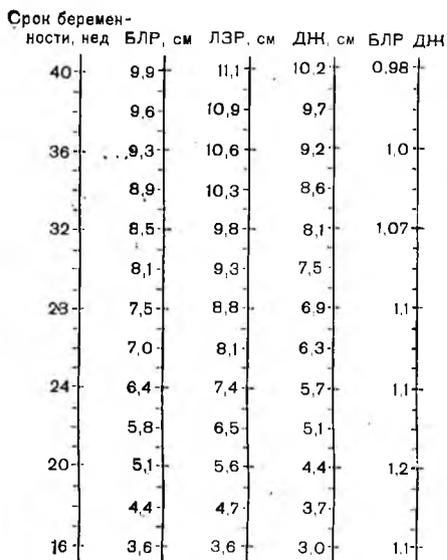


Рис. 4.5. Нормограмма размеров плода.

БПР — бипариетальный размер; ЛЗР — лобно-затылочный размер; ДЖ — диаметр живота.

Рис. 4.6. Динамика объема матки при физиологической беременности.

критериями диагностики служат как уменьшенные размеры туловища плода, так и его головы. Лишь в 20—30% наблюдений до 30 нед беременности отмечался нормальный рост головки плода. Частота задержки прироста БПР головки нарастала и к концу беременности имела место практически у всех гипотрофичных плодов. Следует, однако, отметить, что у 30—40% плодов с данной патологией выявлено лишь незначительное уменьшение размеров головки. При выраженной гипотрофии новорожденных (масса ниже 5-й центили) установлено более значительное снижение БПР головки плода, чем при умеренной его ретардации.

Нарушения роста груди и живота плода носили более выраженный характер, превалируя над изменениями роста головы в 50% наблюдений, при этом результаты абдомино- и торакометрии находились в еще большей зависимости от степени его гипотрофии.

Симметричная задержка роста плода с пропорционально уменьшенными размерами головы и туловища выявлена нами у 39% гипотрофических плодов. Частота этого типа задержки роста плода равномерно распределялась по всем гестационным группам.

Таким образом, полученные нами результаты кефалометрии несколько отличаются от данных других авторов более высокой

частотой (от 20 до 50%) наблюдений с нормальными размерами головы при гипотрофии плода. Этот факт можно рассценивать как результат перераспределения кровообращения плода. Этим же объясняются и менее выраженные по сравнению с изменениями размеров туловища нарушения роста головки. Согласуется с данной теорией и выявленная нами постепенно возрастающая частота задержки роста головки плода по мере увеличения гестационного возраста, что, по-видимому, следует объяснить истощением компенсаторных возможностей организма.

Сниженные размеры головки, выявленные при рождении у гипотрофичных новорожденных практически во всех наблюдениях, несмотря на превалирующее уменьшение размеров туловища, подтверждают эти данные.

На большую значимость в диагностике ЗВУР плода измерений туловища указывают данные, полученные при обследовании плодов, матери которых больны сахарным диабетом. У этих плодов обнаружено увеличение размеров живота при относительно небольших размерах головки [Plotz E. et al., 1978]. Степень нарушений роста плода при данной патологии также может быть определена с помощью вычисления отношений этих двух параметров.

У беременных с синдромом задержки развития плода отмечаются и существенные отклонения в приросте длины бедра. Использование данного показателя позволяет отличать симметричную и асимметричную формы задержки роста плода [Стрижачков А. Н. и др., 1984; O'Brien G. D., Queenan J. T., 1982]. При симметричной форме внутриутробной задержки развития плода длина бедра была меньше нижней границы нормы, в то время как при асимметричной форме гипотрофии темпы прироста длины бедра снижались значительно меньше.

D. Gramellini и соавт. (1984), предлагающие использование 5 ультразвуковых показателей роста плода во II и III триместрах беременности (БПР головки, окружность головки, грудной клетки и живота, длина бедра), считают, что при задержке роста плода или при его макросомии всегда наблюдаются изменения по крайней мере одного из этих параметров. Авторы отмечают перспективность изучения отношения окружности головки и окружности живота и БПР головки к длине бедра.

Для диагностики гипотрофии плода могут быть использованы некоторые соотношения размеров плода, не зависящие от гестационного возраста. В этом отношении представляет интерес соотношение длины бедренной и большеберцовой костей к окружности бедра и голени, так как этот показатель остается стабильным при нормальном росте плода с 20 до 40 нед беременности [Gagliardi L., Todros T., 1986].

Важное значение в диагностике задержки развития плода имеет дородовое определение его массы. Данные о массе плода довольно разноречивы. Определение массы плода по результатам измерения БПР головки не позволили добиться удовлетво-

рительных результатов [Lyndon M. et al., 1985]. Во всех исследованиях по использованию одного БПР головки для прогнозирования массы плода указывается на большие ошибки — от 300 до 500 г [Демидов В. Н., 1979; Hellman L. M. et al., 1967; Stocker J. et al., 1974]. Т. R. Varna, Н. Taylor и С. Bridges (1979), используя с этой целью измерение площади головки, отмечали лишь незначительное улучшение исследуемых показателей по сравнению с БПР.

Некоторые исследователи используют для прогноза массы плода измерение окружности живота (ОЖ) по формуле, предложенной S. Campbell и D. Wilkin (1975):

$$\lg \text{ОЖ} = -4,564 + 0,282 \text{ ОЖ} - 0,00331 \text{ ОЖ}^2.$$

Ошибка при этом составляет $\pm 8\%$ как у доношенных, так и у плодов с более низкой массой. Однако и эта формула верна только в отношении средних масс плода, что снижает ее диагностическую ценность.

Более обнадеживающие результаты удается получить при сочетании нескольких фетометрических показателей. Так, W. J. Ott (1981, 1984), используя для определения массы тела плода БПР головки и ОЖ формулу:

$$\lg M = -1,599 + 0,144 \text{ БПР} + 0,032 \text{ ОЖ} - \frac{0,11(\text{БПР}^2 \times \text{ОЖ})}{1000},$$

показал, что точность метода для диагноза гипотрофии плода составляет 89,9%, для крупных плодов — 73,5%. Средняя ошибка метода составляет $200,3 \pm 208,8$ г, или 8,2% реальной массы плода.

N. Secher и соавт. (1987) рассчитали массу плода с учетом тех же параметров, что и W. J. Ott. Результаты исследования показали, что реальная масса тела плода составила 83—120% от предполагаемой. В 70% наблюдений истинная масса плода отличалась от вычисленной антенатально менее чем на 10%.

В этом отношении представляет интерес исследование В. Н. Демидова и соавт. (1987). В нем авторы предприняли попытку уменьшить величину ошибки в определении массы плода, используя формулу с одновременным включением в нее размеров головки (Г), длины бедренной кости (ДБ), среднего поперечного размера сердца (С) и живота (А) плода:

$$M = 186,6 \cdot \Gamma^2 - 3490,3 \cdot \Gamma + 43,9 \cdot A^2 - 717,8 \cdot A + 615,0 \cdot C + \\ + 243,8 \cdot \text{ДБ} + 17849,0.$$

Авторами было установлено, что средняя ошибка в определении массы плода составила $74,9 \pm 92,6$ г. В 75% наблюдений она не превышает 100 г и в 99,6% — 200 г.

Н. Miller (1986), сравнивая три метода ультразвуковой оценки массы плода, пришел к выводу, что при применении метода F. P. Hadlock (1983), учитывавшего окружность живота и длину бедра, точность определения массы плода наиболее высокая.

Основные параметры, полученные при фетометрии и используемые в отдельности или комбинации в формулах для вычисления массы плода, могут быть дополнены вспомогательными ультразвуковыми критериями. К ним относятся объемы матки, околоплодной жидкости и плаценты.

Общий внутриматочный объем, который представляет сумму объемов отдельных компонентов содержимого матки, может отражать нарушения развития плода. Установлена прямая коррелятивная связь между размерами плаценты и задержкой роста плода [Winick M., 1970; Scott J., Jordan J., 1972]. Ретардация плода, как правило, сопровождается маловодием. Таким образом, общий объем матки может быть использован для раннего прогнозирования гипотрофии плода.

В 1977 г. Р. Gohari и соавт. (1977) был предложен новый подход к диагностике задержки роста плода, основанный на простом методе определения трех наибольших размеров матки: продольного (А), переднезаднего (С) и поперечного (В). Объем вычисляли по формуле: $V=0,5233 \times A \times B \times C$. Точность метода составляет 77% для выявления массы плодов менее 10 перцентилей.

При проверке этого метода на физической модели результаты оказались менее обнадеживающими [Chinn D. H. et al., 1981; Geirsson R. T. et al., 1982]. Geirsson R. T. и соавт. (1984) был предложен иной метод определения внутриматочного объема с использованием параллельных планиметрических площадей. Чувствительность метода составила 77% в отношении выявления детей ниже 2,5 перцентиля. Ошибка по сравнению с истинным объемом была в пределах 5%. Следует отметить большую приемлемость для практического акушерства метода Р. Gohari и соавт. (1977).

Для определения собственных нормативных критериев внутриматочного объема мы провели ультразвуковое исследование у беременных в сроки 20—40 нед (рис. 4.6). Определение объема матки проводили по методике Р. Gohari и соавт. (1977). Как видно на рис. 4.6, по мере прогрессирования беременности внутриматочный объем постепенно увеличивался. Полученная нами нормограмма практически не отличалась от данных [Gohari P., 1977].

По данным R. T. Geirsson (1985) внутриматочный объем возрастал с 1006 мм^3 в 20 нед до 4420 мм^3 в 40 нед беременности. Следует отметить различные темпы прироста трех параметров, используемых при определении внутриматочного объема (рис. 4.7), что и обуславливает конфигурацию матки в различные сроки гестации.

Проведенные нами исследования у беременных при ЗВУР плода выявили снижение внутриматочного объема в 53 из 54 наблюдений. Наши данные согласуются с результатами исследований Р. Gohari (1977) и J. С. Hobbins и соавт. (1978), которые не выявили ни одного «нормального» объема матки у бе-

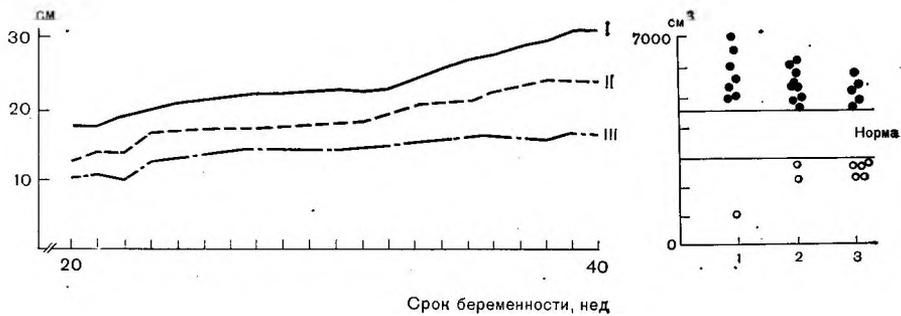


Рис. 4.7. Динамика ультразвуковых параметров матки при физиологической беременности.

I — длина матки; II — ширина; III — глубина.

Рис. 4.8. Объем матки у беременных с резус-сенсibilизацией в зависимости от тяжести гемолитической болезни плода.

1 — тяжелое; 2 — средней тяжести; 3 — легкое течение.

ременных, родивших впоследствии гипотрофичных детей. В то же время они указывают на несколько наблюдений с патологическим объемом матки, когда дети рождались без признаков ретардации.

Прямой коррелятивной связи между объемом матки и массой новорожденного мы не выявили. В то же время следует отметить, что значительное снижение внутриматочного объема (более чем в 2 раза), как правило, наблюдалось при резко выраженной задержке развития плода (III—IV степень гипотрофии).

Интересные данные были получены нами при исследовании объема матки у беременных с резус-сенсibilизацией (рис. 4.8).

Как видно из рис. 4.8, имеется прямая зависимость внутриматочного объема от степени тяжести гемолитической болезни плода. Если в среднем при легкой форме (ГБП) гемолитической болезни плода объем матки превышал нормативный показатель на $404,82 \pm 84,52$ см³, то при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания этот показатель составлял соответственно $700,04 \pm 86,53$ см³ и $975,74 \pm 88,19$ см³.

При перенашивании беременности внутриматочный объем, как правило, был незначительно снижен, составляя в среднем $3545,16 \pm 148,20$ мм. Исключением были лишь наблюдения, когда масса детей при рождении превышала 4000 г.

Таким образом, определение объема матки может служить хорошим скринингом для выявления групп беременных высокого риска в отношении нарушения роста и развития плода. При выявлении каких-либо отклонений от нормальных показателей внутриматочного объема рекомендуется более тщательное расширение обследования беременных.

Значительное внимание при ультразвуковом исследовании уделяется в последние годы количеству амниотической жидкости. Выявлена зависимость между этим параметром и патологией беременности: перенашиванием, гестозом, гипотрофией плода, врожденными аномалиями развития [Hill L. et al., 1983; Philipson E. et al., 1983; Leveno K. et al., 1984; Mercer L., 1984; Phelan G. et al., 1985; Moysa F. et al., 1985].

P. Crowley (1980) количество вод считает нормальным, если между конечностями плода и стенкой матки определяется амниотическая жидкость. Сниженный объем хорошо коррелировал с появлением мекония в водах, ацидозом у плода в родах, ретардацией плода, аспирацией и низкой оценкой состояния новорожденных по шкале Апгар. В дальнейших своих работах P. Crowley и соавт. (1984) провели качественную оценку количества амниотической жидкости, ориентируясь на размеры визуализируемых на экране свободных участков околоплодных вод («пакетов»), вертикальный диаметр которых в 3 и более см свидетельствовал о нормальном объеме околоплодных вод. E. H. Philipson и соавт. (1983) для изучения клинической значимости маловодия и его диагностической ценности в антенатальном скрининге для выявления задержки роста плода провели серийные сонографические исследования у 2453 беременных. Маловодие чаще наблюдали у более молодых беременных с низким паритетом, повышенным риском развития гипотрофии плода, гипертензией в III триместре беременности. Максимальная чувствительность метода составила только 15,5%. Таким образом, хотя наличие многоводия служит дополнительным критерием для диагностики ретардации плода, рутинное сонографическое исследование с этой целью неоправданно.

Представляет интерес зависимость между количеством амниотической жидкости и частотой задержки роста плода, выявленная P. F. Chamberlain и соавт. (1984) (табл. 4.3).

Таблица 4.3
ЧАСТОТА (В ПРОЦЕНТАХ) ЗВУР ПЛОДА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЕМА ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

Объем околоплодных вод	Число обследованных	ЗВУР плода	
		абс	%
Нормальный	7086	348	4,9
Пограничный	155	31	20,0
Сниженный	57	22	38,6

W. K. Hoddick и соавт. (1984), оценивая степень маловодия по количеству «пакетов», размер которых превышал 1 см, также пришел к заключению, что у 40% беременных с маловодием наблюдается задержка роста плода.

Анализ полученных нами данных, также основанный на качественной характеристике количества околоплодных вод, показал, что мало- и многоводие при ЗВУР плода встречается с одинаковой частотой.

В литературе высказывается ряд предположений для объяснения связи между маловодием и неблагоприятным исходом беременности и родов для плода. Маловодие может быть следствием снижения экскреции фетальной мочи в околоплодные воды в результате хронической гипоксии, что наблюдается при ЗВУР плода [Алишаускас И. П., 1981; Campbell S. et al., 1973]. Уменьшение количества околоплодных вод может привести к компрессии пуповины. Именно этим К. G. Leveno (1986) объясняет возникновение осложнений для плода при перенашивании.

Работ, посвященных проблеме многоводия, мало. Наши исследования, проведенные при резус-конфликтной беременности, позволили считать многоводие одним из критериев тяжести гемолитической болезни плода [Сичинава Л. Г. и др., 1984].

В настоящее время определение количества околоплодных вод широко применяют в акушерской практике как один из рутинных методов изучения биофизического профиля плода.

4.2. СОСТОЯНИЕ ПЛОДА

Состояние плода при плацентарной недостаточности зависит от степени сохранности компенсаторных механизмов плаценты. Срыв этих механизмов чаще всего происходит с началом родовой деятельности. Однако при выраженных структурных изменениях в плаценте состояние плода может резко ухудшиться уже во время беременности.

Сведения о нарушениях в организме плода во время беременности позволяют получить оценку его сердечной деятельности, гемодинамики и двигательной активности, включая дыхательные движения, исследования состава околоплодных вод и некоторых параметров гомеостаза матери. Кардиомониторное наблюдение позволяет выявить начальные признаки внутриутробной гипоксии или метаболических нарушений.

Состояние сердечной деятельности плода при плацентарной недостаточности в основном отражает характер изменений в плаценте и в меньшей мере зависит от осложнений беременности. Хроническая гипоксия плода выявляется при проведении нестрессового теста, чаще всего наблюдаются монотонность ритма, отсутствие акцелераций в ответ на движения плода либо возникновение децелераций, нередко переходящих в брадикардию. При ЗВУР плода, помимо перечисленных выше признаков, нередко регистрируются пикообразные децелерации типа dip 0 (рис. 4.9). Особое внимание следует обращать на реакцию сердечной деятельности плода в ответ на его движения. W. Krause (1983) выделяет пять типов ответных реакций, при этом три из

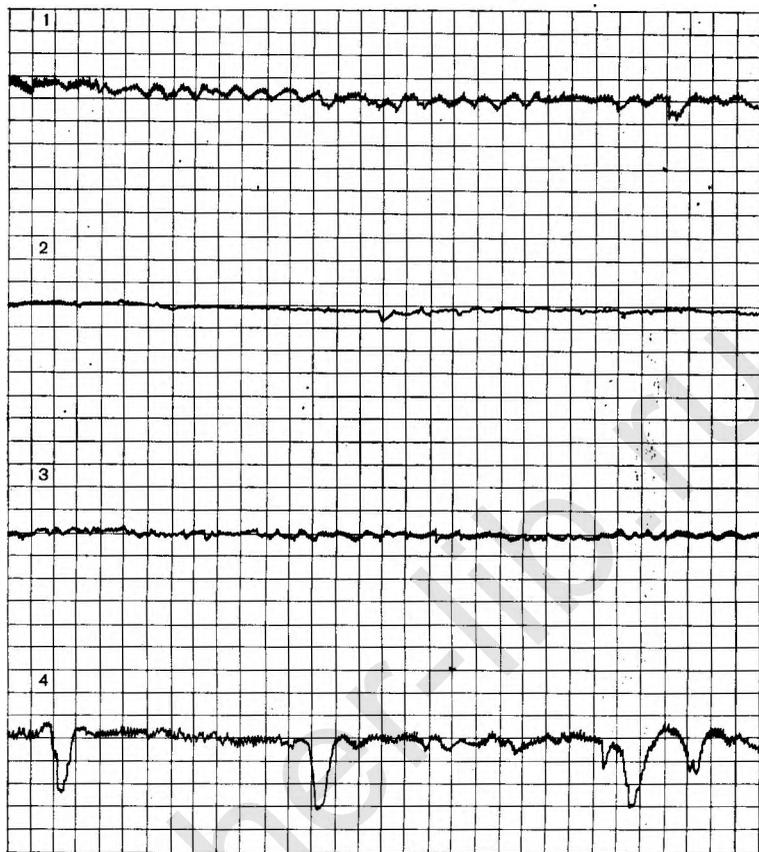


Рис. 4.9. Кардиотахограмма плода в норме и при ЗВУР.

1 — КТГ — в норме; 2 — монотонность ритма;
3 — низкоамплитудная кривая; 4 — dip 0.

них отражают хорошее состояние плода при появлении акцелераций, 2) залпа высоких осцилляций, 3) салтаторного ритма. Реакцию считают сомнительной при возникновении пикообразных децелераций типа dip 0. Отсутствие какой-либо реакции на шевеление плода является плохим признаком.

Спонтанные нарушения сердечной деятельности плода (6 баллов и ниже по шкале Фишера), обнаруженные при кардиомониторном исследовании, являются неблагоприятным признаком для плода. Однако их отсутствие не всегда свидетельствует о его удовлетворительном состоянии. В этих случаях установить нарушения сердечной деятельности помогают функциональные пробы. Наиболее распространенной из них является окситоциновый (стрессовый) тест, при проведении которого вы-

являют изменения частоты сердечных сокращений гипоксического характера в виде поздних и переменных децелераций. Показанием к применению окситоцинового теста при подозрении на плацентарную недостаточность служит оценка кардиотахограммы (КТГ) на 7—10 баллов по шкале Фишера. При более низкой оценке (5—6 баллов) подтвердить наличие отклонений в деятельности сердечной системы плода можно с помощью других функциональных тестов (степ-тест, задержка дыхания на вдохе или выдохе и др.). Несмотря на неспецифичность изменений сердечной деятельности плода при плацентарной недостаточности, имеются некоторые особенности КТГ, обусловленные различными по характеру влияниями на структуру и функцию плаценты в зависимости от осложнений беременности. Изменения сердечной деятельности плода, связанные с нарушениями в плаценте при длительно протекающей угрозе прерывания беременности, проявляются на КТГ в виде увеличения протяженности участков монотонности ритма, снижения частоты спонтанных акцелераций и увеличения количества спонтанных децелераций (dip 0), возникновения ранних и поздних децелераций (dip I и dip II). У 20 % беременных степень выраженности этих изменений свидетельствует о начальных, а у 2% — о выраженных признаках гипоксии [Хохлова И. Д. и др., 1984]. Наиболее значительные изменения частоты сердечных сокращений отмечаются у плодов с ЗВУР.

При нефропатии и перенашивании беременности наблюдается тахикардия или брадикардия, нередко сопровождающаяся аритмией и чрезмерным увеличением частоты сердечных сокращений в ответ на проведение функциональных проб. У беременных, у которых выявлена изосерологическая несовместимость их крови с кровью плода, а также при сахарном диабете изменения частоты сердечных сокращений с самого начала мониторингового наблюдения проявляются брадикардией и монотонностью ритма, при этом часто реакция на функциональные пробы отсутствует [Узденова З. Х., 1981].

Ценным методом оценки сердечной деятельности плода является эхокардиография, проведение которой стало возможным в последние годы в связи с совершенствованием ультразвуковой аппаратуры и методов регистрации изображений. Данный метод позволяет визуализировать структуру сердца, его клапанный аппарат, определить толщину и функцию миокарда и восходящей аорты, функциональное состояние большого и малого круга кровообращения, характер и функциональное состояние шунтов и др.

Установлено, что на протяжении второй половины беременности значительно увеличиваются размеры полостей, ударный и минутный объем обоих желудочков сердца плода, что связано с его ростом и развитием [Стрижаков А. Н. и др., 1985; Титченко Л. И., Соколов А. К., 1986]. При этом к концу беременности скорость увеличения левого желудочка остается стабиль-

ной, а правого желудочка — несколько снижается, тем не менее сохраняется преобладание правой половины сердца над левой. Одновременно увеличиваются толщина и масса миокарда. С 20-й недели беременности и до ее конца масса левого желудочка увеличивается в 20,7 раза, правого — в 25,8 раза. Парадоксальный тип колебаний межжелудочковой перегородки отмечается в 2 раза чаще, чем непарадоксальный, что обусловлено большей функциональной активностью правого желудочка сердца плода. Постоянно функционирует овальное отверстие, клапан которого движется параллельно межпредсердной перегородке, открываясь с началом предсердной диастолы и не полностью закрываясь в фазу систолы предсердия.

Как показали исследования Л. И. Титченко и А. К. Соколова (1986), из всех эхокардиографических показателей наиболее информативными при диагностике состояния плода являются фракция выброса левого желудочка, ударный индекс и минутный индекс. При хронической внутриутробной гипоксии снижается фракция выброса и минутный индекс. Для ЗВУР плода характерно увеличение ударного и минутного индекса при нормальной фракции выброса левого желудочка. Развитие внутриутробной гипоксии на фоне ЗВУР плода сопровождается некоторым увеличением ударного индекса и резким снижением фракции выброса. Сопоставление эхокардиографических параметров и показателей КТГ позволяет с достоверностью установить влияние плацентарной недостаточности на состояние сердечной деятельности плода.

При подозрении на плацентарную недостаточность целесообразно учитывать и двигательную активность плода. Подсчет самой беременной количества движений плода в течение 30 мин в утренние и вечерние часы часто дает очень ценную информацию, а выявленные изменения служат показанием к проведению срочного дополнительного обследования. В норме средняя частота шевеления плода составляет около трех за 10 мин. Учащение и усиление их, а также резкое уменьшение частоты движений свидетельствуют о возникновении патологии плода.

Наряду с субъективной оценкой движений плода самой беременной возможна их ультразвуковая оценка. При объективной оценке двигательной активности плода определяют индекс изолированных движений плода — процентное отношение времени изолированных движений к общей продолжительности исследования, а также количество движений, зарегистрированных за 10—15 мин, и среднюю продолжительность одного движения в секундах.

Именно на регистрации двигательной активности плода основаны два первых этапа диагностики его внутриутробного состояния по методике, разработанной на кафедре акушерства и гинекологии Вильнюсского университета [Курманавичюс Ю. Ю., 1982]: I этап — тест двигательной активности плода «считай до десяти», II этап — четырехкратная регистрация движений пло-

да — в течение 30 мин в 9.00, 12.00, 16.00 и 20.00 ч. На патологию плода указывает исчезновение двигательной активности плода и постепенное уменьшение количества движений плода на 50% в день.

Более точные сведения о состоянии плода при ультразвуковом исследовании позволяет получить оценка дыхательных движений плода (ДДП). Оценка этого биофизического параметра может дать, хотя и косвенную, но достаточно ценную информацию о состоянии центральной нервной системы плода при ЗВУР. Роль центральной нервной системы плода в регуляции его дыхательной активности убедительно доказана К. Boddy и соавт. (1984). Дыхательная активность плода во внутриутробном периоде имеет в основном гуморальный характер, но не исключается возможность регуляции ДДП посредством раздражения соответствующих хеморецепторов.

Однако, несмотря на многочисленные исследования, окончательно установлено значение внутриутробных ДДП. Некоторые авторы считают, что в результате ДДП улучшается кровообращение плода, поскольку периодически возникающее понижение внутрибрюшного давления способствует увеличению притока крови в полые вены и усилению работы сердца, что, по мнению И. А. Аршавского (1960), в антенатальном периоде важнее, чем в постнатальном. Дыхательные движения являются одним из факторов, поддерживающих скорость кровообращения у плода и тем самым регулирующих количество крови, протекающей в единицу времени через сосуды плаценты. С ДДП связывают гемодинамические изменения: повышение артериального давления, учащение пульса, увеличение скорости кровотока в сосудах пуповины, а также кровотока в аорте и нижней полой вене. Характерно, что повышение и стабилизация артериального давления отмечаются только после возникновения ДДП; отсутствие же дыхательных движений неминуемо приводит к снижению артериального давления и гибели плода [Голубева Е. Л., 1980]. D. Alcorn и соавт. (1977) считают, что внутриутробные ДДП необходимы для нормального развития его легких. Так, показано, что при врожденной диафрагмальной грыже или двусторонней перерезке диафрагмальных нервов развивается гипоплазия легких плода. Некоторые авторы усматривают физиологическое назначение внутриутробных ДДП в подготовке дыхательного аппарата к осуществлению дыхательной функции в будущем, хотя убедительных доказательств этого пока нет.

Внутриутробные ДДП свидетельствуют о достаточном созревании дыхательного аппарата, формировании дыхательного центра и отработке координированных сокращений дыхательной мускулатуры. Вместе с тем не менее важное значение, очевидно, имеет их способность оказывать тонизирующее влияние на центральную нервную систему (иррадиация возбуждения из дыхательного центра), облегчать циркуляцию крови (увеличение объема грудной клетки) и т. д.

Исследователи, изучавшие ДДП, выделяют три этапа развития функции дыхательного аппарата в антенатальном периоде: 1) появление одиночных дыхательных движений у плодов человека к 12—20-й неделе беременности; 2) возникновение на фоне отдельных самопроизвольных вдохов кратковременных спонтанных ритмических дыхательных движений к 20—26-й неделе; 3) преобладание ритмической дыхательной активности в сроки от 26-й до 38—40-й недели [Голубева Е. Л., 1966; Hooker D., Humphry S., 1980]. Такое поэтапное становление ритмичных и координированных сокращений дыхательных мышц, по мнению В. А. Сафонова (1983), отражает процесс созревания и включения дыхательного центра.

С внедрением в акушерскую практику ультразвукового сканирования в реальном масштабе времени появилась возможность регистрации дыхательных и изолированных движений плода, что является основным достоинством этого метода. Методика изучения дыхательной и двигательной активности плода с помощью ультразвуковых аппаратов, работающих в реальном масштабе времени, проста и достаточно объективна. Известно много приемов выделения сигналов для графической записи дыхательных и изолированных движений плода, начиная с ручной регистрации с помощью маркеров и кончая использованием полуавтоматических систем [Курманавичюс Ю. Ю., 1982; Чистяков Г. В., 1982; Bots R. et al., 1976; Wladimiroff J. et al., 1976; Patrick J. et al., 1978; Roberts A. et al., 1979, и др.].

Учитывая, что ДДП сопровождаются характерными изменениями сердечного ритма у плода, можно также проводить оценку ДДП на основании результатов кардиомониторного наблюдения. При этом на КТГ определяют дыхательный фетальный индекс — длительность периодов выраженной дыхательной аритмии [Рымашевский Н. В., 1985; Цывьян П. Б. и др., 1986]. Однако этот метод не позволяет установить частоту ДДП, оценить тип дыхательных движений и, что самое главное, отсутствует возможность их прямого определения.

В нашей клинике применяют методику непродолжительной (до 30 мин) регистрации дыхательных движений [Курманавичюс Ю. Ю. и др., 1984]. Более длительное обследование утомляет беременную и не может осуществляться в повседневной практике. Как показали исследования Ю. Ю. Курманавичюса, в процессе 15- или 30-минутной регистрации при физиологической беременности ДДП выявляют в 96,2% случаев во время первого исследования. При этом ни у одного плода не было зарегистрировано апноэ продолжительностью свыше 30 мин в течение двух дней наблюдения.

Главными параметрами ДДП считают сам факт наличия или отсутствия дыхательных движений при исследовании в течение 15—30 мин; индекс дыхательных движений плода (ИДДП) — процентное отношение времени дыхательных движений к общей продолжительности исследования; среднюю частоту

ту ДДП — количество дыхательных движений в минуту; среднюю и максимальную продолжительность эпизодов ДДП в секундах.

Частота дыхательных движений по данным разных авторов различна. Установлено, что частота и длительность дыхательных движений зависят от срока беременности и особенностей ее течения. При анализе результатов определения частоты ДДП, проведенном в нашей клинике [Маджадж Н. Ф., 1986], не выявлено какой-либо зависимости этого показателя от гестационного возраста после 34-й недели беременности, что свидетельствует о стабилизации ДДП к этому периоду внутриутробной жизни. Это позволило принять частоту 50 дыхательных движений в минуту за нормативный показатель для плодов с гестационным возрастом 35—40 нед. В норме ДДП не постоянны. Они сочетаются с периодами апноэ, за которые следует принимать интервалы времени без ДДП в 6 с и более.

При изучении динамики ДДП на протяжении беременности установлено увеличение индекса дыхательных движений, что отражает созревание системы нейрорегуляторного контроля дыхательной активности плода. Продолжительность ДДП составляет в среднем 50—90% времени исследования при физиологическом течении беременности. Однако приводятся и гораздо меньшие средние значения этого показателя — 10—37%, что, по-видимому, связано с различием используемых методик.

К настоящему времени накоплены данные о характере дыхательной активности плода при его патологическом состоянии и осложненном течении беременности. Доказано большое значение определения характера ДДП для прогноза исхода беременности. Отсутствие или изменения характера дыхательной активности плода в конце беременности являются плохим прогностическим признаком. К плохим в прогностическом отношении признаком относят и ДДП типа одышки, появление которых тесно связано с возникновением перинатальных осложнений. Установлено значительное снижение дыхательной активности у плодов с непропорциональным отставанием роста и нормальной активностью у плодов с пропорциональной гипотрофией [Roberts A. et al., 1978]. Г. В. Чистяков (1982) считает, что снижение дыхательной активности у плодов с гипотрофией является не только признаком нарушения газового состава крови, но и симптомом повреждения центральной нервной системы, ее незрелости. Это согласуется с результатами исследований многих авторов, установивших, что гипоксия приводит к обширным деструктивным изменениям и задержке миелинизации нервных волокон, которая создает анатомическую основу формирования двигательных функций, в том числе дыхательной [Timor-Tritsch I., 1980; Hasper R. и др., 1981].

Поскольку изменения ДДП могут служить дополнительным критерием оценки его состояния, в нашей клинике этот показатель использован при обследовании беременных с реус-сен-

сбилизацией и гестозами [Сичинава Л. Г. и др., 1984; Маджадж Н. Ф., 1986; Ибрагимов Б. Р., 1988].

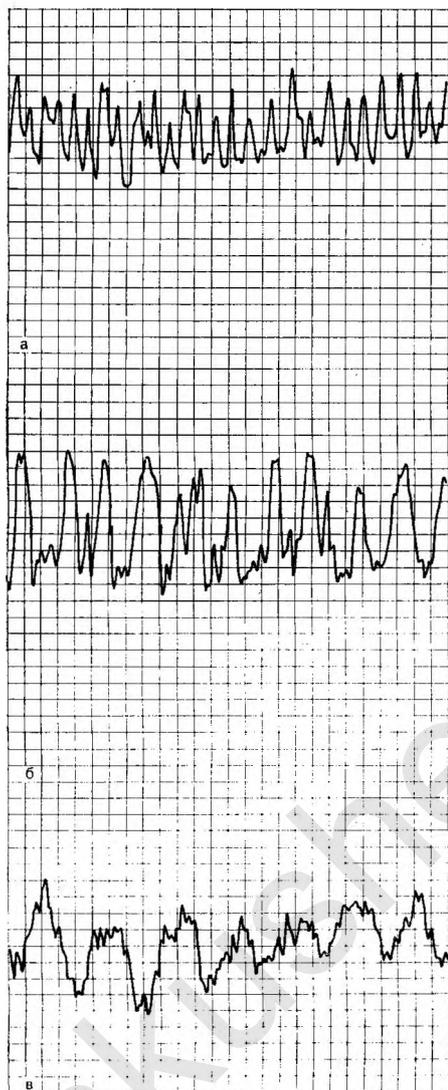
Проведенные нами исследования ДДП у беременных с явлениями реус-сенсбилизации показали, что выраженность изменений характера дыхательных движений у плодов зависит от степени тяжести гемолитической болезни (рис. 4.10, 4.11). Более выраженное снижение дыхательной активности у плодов, перенесших среднетяжелое течение гемолитической болезни средней степени тяжести, по-видимому, является следствием глубоких внутриутробных изменений дыхательной функции крови и более высокого содержания в крови непрямого билирубина, способного накапливаться в больших количествах в тканях печени и мозга. Все это не может не повлиять на состояние центральной нервной системы плода и его дыхательной активности.

Мы разработали критерии дыхательной активности у плодов с гемолитической болезнью, которые позволили прогнозировать наличие заболевания. По нашим данным, изменения ДДП в 94,5% случаев предшествуют рождению детей с гемолитической болезнью различной степени тяжести. Учитывая, что нарушения ДДП не являются специфическим признаком гемолитической болезни, прежде чем делать окончательное заключение, следует принять во внимание и другую, сопутствующую основному заболеванию акушерскую и экстрагенитальную патологию.

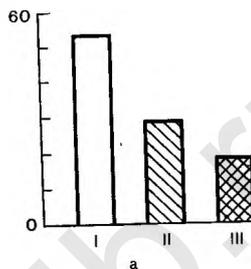
Анализ результатов изучения ДДП у беременных с нефропатией был проведен отдельно при легком и средней тяжести течения заболевания. При этом обнаружено увеличение изменений ДДП у беременных по мере повышения степени ее тяжести. Так, если при легком течении заболевания частота и индекс ДДП составляли соответственно $39,5 \pm 1,52$ в мин и $53,06 \pm 3,53\%$, то у беременных с нефропатией средней тяжести средние значения этих параметров были равны соответственно $35,1 \pm 2,24$ в минуту и $32,79 \pm 3,56\%$. У $1/3$ беременных с заболеванием средней тяжести ДДП не регистрировались вообще даже при длительном наблюдении. Следует отметить также, что при возникновении заболевания в ранние сроки, как правило, отмечалось более выраженное угнетение ДДП.

При задержке развития плода снижение показателей ДДП коррелировало с тяжестью основного заболевания и характер дыхательных движений не зависел от степени выраженности задержки внутриутробного развития плода. В то же время более выраженное угнетение ДДП чаще отмечалось при асимметричном и смешанном типе задержки развития плода.

Интересные данные получены при изучении ДДП у беременных, у которых возникла угроза прерывания беременности. У 50% женщин ДДП не определялись или регистрировались в виде единичных вдохов, что, возможно, является следствием нарушения плодово-плацентарного кровообращения вследствие повышенного тонуса матки. Подтверждением такого предполо-



Частота
● дыхательных
движений в 1 мин



Индекс
дыхательных
движений

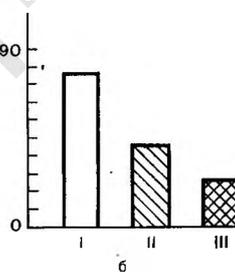


Рис. 4.10. Графическая регистрация дыхательных движений плода в норме (а) и при гемолитической болезни плода легкой (б) и среднетяжелой (в) степени.

Рис. 4.11. Частота (а) и индекс (б) дыхательных движений плода при гемолитической болезни.

I — норма; II — легкое течение ГБП; III — тяжелое течение ГБП.

жения служит достоверное улучшение исследуемых параметров практически у всех беременных на фоне проводимой терапии.

Ультразвуковое сканирование в реальном масштабе времени позволило исследовать большее количество биофизических параметров, что обусловило широкое использование при оценке внутриутробного состояния плода так называемого биофизического профиля [Manning F. et al., 1980, 1981; Platt L. et al., 1983; Vintzileos A. et al., 1983]. Большинство авторов включают в это понятие пять параметров: результаты нестрессового теста (НСТ), проводимого при кардиомониторном исследовании, и четыре показателя, определяемые при эхографии (частота дыхательных движений, двигательная активность, мышечный тонус плода и объем околоплодных вод). А. Vitzileos и соавт. (1983) наряду с этим учитывают степень зрелости плаценты. Максимальная оценка по всем параметрам составляет 12 баллов. Частота благоприятных исходов беременности для плода при оценке 10 баллов составляет 94%, 8 баллов — 87%, 6 баллов — 70%, 4 балла — 25% и 2 балла — 0 [Richter R., 1984].

Сочетанное определение дыхательной и двигательной активности плода, его сердечной деятельности и мышечного тонуса, т. е. показателей, находящихся под регулирующим контролем центральной нервной системы плода, с большей достоверностью отражает ее функциональное состояние. При этом снижается частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов по сравнению с отмечаемой при применении каждого метода в отдельности. Поскольку нервная система плода высокочувствительна к гипоксии, то наличие у него нормативных биофизических показателей, как правило, свидетельствует об отсутствии гипоксического поражения центральной нервной системы. В то же время снижение или отсутствие активности плода нередко трудно интерпретировать в связи с невозможностью исключить у него фазу сна. Частота неблагоприятных исходов беременности для плода повышается по мере увеличения количества патологических параметров его биофизического профиля.

Объем околоплодных вод, хотя он в отличие от других параметров не отражает функционального состояния центральной нервной системы плода, непосредственно связан с исходом беременности. Связь уменьшения количества околоплодных вод с патологическим исходом беременности для плода может быть объяснена следующим образом. Во-первых, как уже отмечалось выше, уменьшение количества околоплодных вод может быть следствием хронической гипоксии и связанного с ней снижения «вклада» плода в продукцию околоплодных вод. Во-вторых, при уменьшении количества околоплодных вод повышается опасность возникновения компрессии пуповины.

Высокая чувствительность и специфичность биофизического профиля плода, по мнению J. Lodeiro и соавт. (1986), объясняются сочетанием маркеров острого (результаты стрессового теста, частота дыхательных движений, двигательная активность,

тонус плода) и хронического (объем околоплодных вод, степень зрелости плаценты) нарушения состояния плода.

Установлено, что реактивный нестрессовый тест (НСТ) даже без дополнительных данных является достаточным критерием прогнозирования состояния плода, в то время как при наличии нереактивного НСТ особое значение приобретает ультразвуковое исследование остальных биофизических параметров. По мнению L. Platt (1983), определение биофизического профиля плода должно заменить проведение стрессового теста.

A. Vintzileos и соавт. (1983) предлагают следующую тактику в зависимости от суммы баллов, полученной при определении биофизического профиля плода. При наличии реактивного НСТ нет необходимости в проведении биофизического исследования. Нереактивный НСТ в сочетании с биофизической оценкой 8 баллов и выше свидетельствует о нормальном состоянии плода, и в этом случае не нужно проводить повторно исследование. При наличии нереактивного НСТ и оценке 5, 6 или 7 баллов необходимо повторное исследование. Авторы никогда не наблюдали увеличения исходной оценки биофизического профиля 4 балла или ниже. При оценке 4—6 баллов акушерскую тактику, по мнению F. Mapping и соавт. (1982), выбирают с учетом признаков зрелости плода и степени подготовленности родовых путей. Крайне неблагоприятный прогноз в отношении исхода беременности при оценке биофизического профиля плода 0—2 балла; при этом состоянии показано немедленное родоразрешение.

В нашей клинике [Ибрагимов Б. Р., 1988] проведены исследования биофизического профиля плода с целью определения значения этого показателя для оценки состояния плода у беременных с гестозами различной степени тяжести. При этом использовали оценочную шкалу, предложенную A. Vintzileos и соавт. (1983) (табл. 4.4).

Результаты исследований показали, что при гестозе средней тяжести оценка биофизического профиля плода составляет 5—6 баллов (в большинстве наблюдений за счет нереактивного НСТ, снижения дыхательной активности и мышечного тонуса плода). У 50% беременных отмечалось одновременное снижение двигательной активности плода. При легкой форме гестоза оценка биофизического профиля, как правило, не ниже 7 баллов. Снижение двигательной активности плода отмечалось лишь при сочетании гестоза с внутриутробной задержкой развития плода.

Ухудшение суммарной оценки биофизических показателей наблюдали при присоединении угрозы прерывания беременности. Включение в комплекс проводимой терапии β -миметиков приводило к нормализации биофизического профиля плода.

Таким образом, биофизический профиль плода является важным диагностическим критерием его внутриутробного состояния. Однако не следует забывать и о возможных ошибках при интерпретации оценки биофизического профиля плода, что может повлечь за собой выбор неправильной тактики ведения беремен-

Т а б л и ц а 4.4
ОЦЕНКА БИОФИЗИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПЛОДА

Параметры	Оценка, баллы		
	2	1	0
Нестрессовый тест	Пять акцелераций и более с амплитудой не менее 15 ударов и продолжительностью 15 с, связанных с движениями плода в течение 20 мин	От двух до четырех акцелераций с амплитудой не менее 15 ударов и продолжительностью не менее 15 с, связанных с движениями плода в течение 20 мин	Одна акцелерация или их отсутствие в течение 20 мин
Двигательная активность плода	Не менее трех больших (туловище и конечностей) эпизодов двигательной активности плода в течение 30 мин. Одновременные движения конечностей и туловища считаются за одно движение	Одно или два движения плода в течение 30 мин	Отсутствие движений плода в течение 30 мин
Частота ДДП	Не менее одного эпизода дыхательных движений плода продолжительностью не менее 60 с в течение 30 мин	Не менее одного эпизода дыхательных движений плода продолжительностью 30—60 с в течение 30 мин	Отсутствие дыхательных движений плода в течение 30 мин или продолжительность их менее 30 с
Мышечный тонус плода	Не менее одного эпизода возвращения конечностей плода из разогнутого положения в согнутое, а также один эпизод возвращения позвоночника из разогнутого положения в согнутое	Не менее одного эпизода возвращения конечностей плода из разогнутого положения в согнутое или один эпизод возвращения позвоночника из разогнутого положения в согнутое	Конечности в разогнутом положении. Движения плода не сопровождаются их сгибанием. Раскрытая кисть
Объем околоплодных вод	Жидкость четко определяется в полости матки. Вертикальный диаметр свободного участка вод 2 см и более	Вертикальный диаметр свободного участка вод менее 2 см, но более 1 см	Тесное расположение мелких частей плода. Вертикальный диаметр наибольшего свободного участка вод менее 1 см
Степень	0, I или II	На задней стенке плацента выявляется с трудом	III

ности и родов. По мнению А. Vintzileos (1987), наиболее частая ошибка заключается в том, что обращают внимание только на суммарную оценку биофизического профиля плода без учета оценок составляющих его параметров. Ошибки могут возникнуть также при недооценке клинических данных в каждом конкретном случае, использовании ультразвуковых биофизических показателей без применения НСТ, несоблюдении правил выбора оптимального интервала между исследованиями в каждом конкретном случае, а также при недостаточной квалификации врача. Осложнения возникают и в тех случаях, когда выполнение оперативного вмешательства откладывают из-за патологического теста. Особенно часто это наблюдается при неподготовленности шейки матки и недоношенной беременности.

Заслуживает внимания используемый в настоящее время новый метод оценки состояния плода на основании результатов изучения различных параметров его крови, полученной с помощью кордоцентеза. Кордоцентез — пункция сосудов пуповины под контролем ультразвукового сканирования — полностью заменил фетоскопию как метод, использовавшийся для взятия крови из пуповины и гемотрансфузий.

Исследования крови плода позволяют получить важную информацию о состоянии плода и, несомненно, будут способствовать расширению знаний об осложнениях беременности.

Основными показаниями к получению проб крови из пуповины являются пренатальная диагностика болезней крови, инфекций плода, обменных нарушений, гипоксии, карiotипирование плода, а также лечение анемии плода с помощью гемотрансфузий [Nicolaides K., 1988].

С целью выявления гипоксии плода определяют и кислотно-основное состояние его крови и количество газа в ней.

В норме по мере прогрессирования беременности у плода постепенно снижается содержание кислорода в артерии, вене пуповины и сосудах межворсинчатого пространства [Soothill P. et al., 1986] (рис. 4.12). Хотя его снижение больше выражено в вене пуповины, чем в артерии, основное потребление кислорода, по мнению авторов, происходит за счет плаценты, а не плода. При этом содержание кислорода в вене пуповины остается постоянным вследствие компенсаторного увеличения концентрации гемоглобина. Содержание же углекислоты, бикарбонатов, оснований и лактата в вене пуповины повышается по мере увеличения гестационного возраста. Величина рН крови плода при физиологически протекающей беременности существенно не изменяется.

При исследовании крови у оставших в развитии плодов у большинства из них выявили хроническую гипоксию, степень выраженности которой коррелировала с концентрацией кислых продуктов обмена, гиперкапнией, гиперлактинемией и эритробластозом. Это позволило авторам рассматривать асфиксию при рождении у этих детей как следствие антенатальной гипоксии.

У беременных сахарным диабетом уровень кислорода в вене

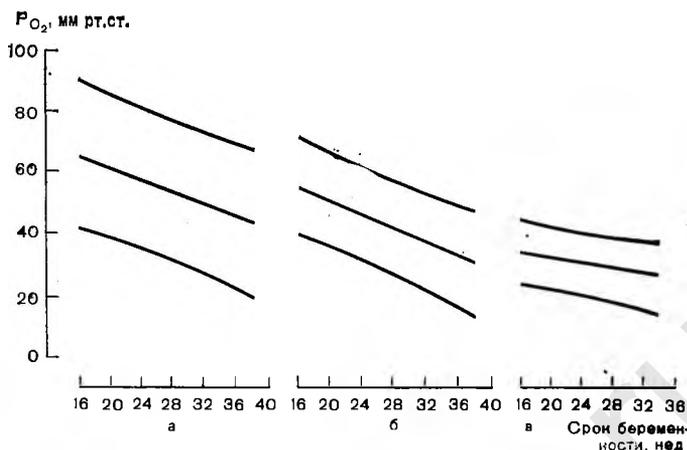


Рис. 4.12. Динамика P_{O_2} в межворсинчатом пространстве плаценты (а), в артерии (б) и вене (в) пуповины (средние данные с доверительным интервалом).

пуповины значительно ниже, чем в норме. Хроническая гипоксия, по мнению К. Nicolaides (1988), может быть причиной сопутствующей полицитемии и высокого уровня эритропоэтина у новорожденных, что небезопасно для его жизни.

Исследование крови, полученной путем кордоцентеза, является единственным точным методом определения тяжести анемии у плодов беременных с резус-сенсбилизацией, возникшей во II триместре беременности. На основании величины дефицита гемоглобина К. Nicolaides и соавт. (1988) выделяют легкую, средней тяжести и тяжелую формы гемолитической болезни плода (дефицит гемоглобина составляет соответственно 20, 20—70 и более 70 г/л). Критический уровень гемоглобина составляет 70% от его содержания в норме. Разработанные нормативные параметры гемоглобина у плодов различного гестационного возраста используют при определении показаний к гемотранфузиям.

При выборе тактики ведения родов при плацентарной недостаточности важна интранатальная оценка состояния плода, которая несколько отличается от таковой в антенатальном периоде. В процессе родов характерными изменениями КТГ у плодов с ЗВУР являются: 1) тахикардия, наблюдавшаяся у каждого четвертого плода в I периоде родов и у каждого пятого во II периоде; 2) снижение вариабельности сердечного ритма; 3) уменьшение количества спорадических акцелераций; 4) увеличение количества вариабельных децелераций во II периоде родов [Галстян А. А., 1988]. Возможно возникновение синусоидального ритма. По данным Е. А. Чернухи и соавт. (1988), при ЗВУР плода отсутствие децелерации на КТГ отмечено лишь у 13% плодов в

отличие от маловесных плодов, масса которых соответствовала гестационному возрасту (24%). При этом ранние децелерации типа *dir I* отмечались у 13% плодов (по сравнению с 3% маловесных плодов) и поздние — у 9% (по сравнению с 6%) плодов. По мнению авторов, высокая частота ранних децелераций свидетельствует о большей зрелости вагусной регуляции сердечного ритма плодов при плацентарной недостаточности, сопровождающейся ЗВУР.

В связи с выраженными особенностями сердечной деятельности у плодов при ЗВУР разработана шкала для оценки КТГ маловесных плодов в родах (табл. 4.5).

Таблица 4.5
МОДИФИЦИРОВАННАЯ ШКАЛА ДЛЯ ОЦЕНКИ
КТГ МАЛОВЕСНЫХ ПЛОДОВ [ЧЕРНУХА Е. А. И ДР., 1988]

Параметры КТГ	Баллы		
	0	1	2
Базальный ритм	Прогрессирующая брадикардия	Персистирующая тахи- и брадикардия	Нормокардия, транзиторная тахи- и брадикардия
Амплитуда осцилляций	Монотонность ритма	Сальтаторный ритм	Вариабельность ритма 6—25 уд/мин
Акцелерации Децелерации	Отсутствуют Поздние атипичные, вариабельные	Периодические Вариабельные	Спорадические Отсутствуют
Частота децелераций	Более 75 %	50—75 %	Менее 50 %

Оценка КТГ 8—10 баллов свидетельствует об отсутствии изменений сердечной деятельности у плода, 6—7 является пограничной и 0—5 баллов указывает на тяжелое состояние плода.

При хронической гипоксии плода и плацентарной недостаточности изменения частоты сердечных сокращений плода выявляются очень рано. У каждого третьего плода регистрируется умеренная тахикардия (до 170 уд/мин) или брадикардия (до 110 уд/мин). У половины плодов отмечаются монотонность ритма и поздние урежения в ответ на схватку уже при раскрытии шейки матки на 2—4 см. В конце I периода родов у всех плодов выявляются выраженные изменения КТГ: тахикардия (до 180—190 уд/мин) либо брадикардия (до 100 уд/мин), поздние урежения, которые у большинства плодов возникали через 60 с после начала схватки. Во II периоде родов отмечается широкая амплитуда колебаний базальной частоты сердечных сокращений (90—180 уд/мин), переходящая в аритмию. Монотонность ритма и аритмию выявляют у всех плодов при снижении маточно-плацентарного кровотока. В большинстве наблюдений реакция на потугу выражается в снижении частоты сердечных сокращений до

50—60 уд/мин и появлении V- и W-образных децелераций [Мясникова И. Г. и др., 1984].

В родах изменяется снабжение тканей плода кислородом, что обусловлено нарушениями транспорта его через плацентарный барьер или изменениями усвоения кислорода тканями. Исследования, проведенные в нашей клинике [Лакомова Е. М., 1985], показали, что при хронической гипоксии плода отмечаются разнонаправленные изменения величины тканевого P_{O_2} , зависящие от периода родов и патологии беременности. Типичными являются высокие (более 4 кПа) или низкие (менее 2,67 кПа) значения тканевого P_{O_2} в начале I периода родов, снижение данного показателя в процессе родов и отсутствие его изменений в ответ на схватку или потугу. При нефропатии беременных у плода отмечается более высокое значение тканевого P_{O_2} в начале родов ($4,6 \pm 0,15$ кПа) и более выраженное его снижение к концу родов ($1,75 \pm 0,1$ кПа). У переношенного плода и при его внутриутробной гипотрофии регистрируются низкие исходные значения тканевого P_{O_2} (соответственно $2,85 \pm 0,13$ и $2,46 \pm 1$ кПа) и умеренное или незначительное его снижение во II периоде родов (до $2,3 \pm 0,15$ кПа у переношенных плодов и до $1,73 \pm 0,065$ кПа у плодов с внутриутробной гипотрофией).

При внутриутробном страдании плода изменяются биохимические параметры околоплодных вод. При плацентарной недостаточности значительно снижается напряжение кислорода (P_{O_2}) — до $9,40 \pm 0,7$ кПа (при норме $12,2 \pm 0,5$ кПа), нередко нарушается и выведение углекислоты. Выявляются также ацидотические сдвиги (величины pH), обусловленные накоплением молочной кислоты, H^+ , K^+ и Cl^- в околоплодных водах [Федорова М. В., 1982], изменяется активность ряда ферментов.

4.3. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЛАЦЕНТЫ И ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

С внедрением в клиническую практику ультразвукового метода стало возможным непосредственное исследование плаценты: определение ее локализации и структуры, а также проведение плацентометрии.

Результаты проведенных нами исследований показали, что локализация плаценты не оказывает существенного влияния на развитие плода. В частности, при ЗВУР плода расположение плаценты на задней и передней стенках матки выявляли с одинаковой частотой (40%); в остальных случаях плацента располагалась на дне и боковых стенках матки. Низкое прикрепление плаценты при данной патологии установлено у 17% беременных.

Данные о влиянии локализации плаценты на рост и развитие плода немногочисленны и противоречивы. А. И. Круг (1981) считает, что наиболее благоприятной для развития плода является локализация плаценты на задней стенке матки, наименее благоприятным — прикрепление плаценты в нижнем сегменте матки.

Рис. 4.13. Кистозное изменение плаценты (эхограмма).



Автор отметил также наиболее высокую частоту рождения крупных плодов при локализации плаценты на задней стенке матки. В то же время существует мнение о большей частоте задержки развития плода при данном расположении плаценты.

Эхография позволяет обнаружить и некоторые патологические изменения плаценты (кисты, кальциноз и др.). На кистозное изменение плаценты указывают четко очерченные округлой или овальной формы эхонегативные образования различной величины (рис. 4.13). Множественные мелкие кисты плаценты могут оказывать неблагоприятное влияние на плод. Кисты большего размера вследствие сдавления плацентарной ткани нередко приводят к ее атрофическим изменениям и в связи с этим к нарушению роста и развития плода.

Следует обратить внимание еще на одну особенность плаценты при осложненной беременности — расширение межворсинчатого пространства. Особенно часто оно наблюдается у беременных при гестозах легкой степени, резус-сенсibilизации, угрозе прерывания беременности, что, по-видимому, обусловлено развитием компенсаторно-приспособительной реакции плаценты в начальной стадии заболевания.

С помощью ультразвукового исследования можно визуализировать структуру плацентарной ткани и оценить ее морфологические изменения в течение беременности. В зависимости от

выраженности возрастных особенностей плаценты, выявляемых при эхографии, различают четыре степени ее зрелости. Предложенная Р. Гаппит и соавт. (1979) классификация ультразвуковых изменений плаценты основана на оценке степени их выраженности в трех зонах: хориальной пластине, паренхиме плаценты и базальном слое (табл. 4.6).

Таблица 4.6
УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ СТЕПЕНИ ЕЕ ЗРЕЛОСТИ

Степень зрелости плаценты	Хориальная мембрана	Паренхима	Базальный слой
0	Прямая, гладкая	Гомогенная	Не идентифицируется
I	Слегка волнистая	Небольшое количество эхогенных зон	» »
II	С углублениями, не достигающими до базального слоя	Линейные эхогенные уплотнения (в виде запятой)	Линейное расположение небольших эхогенных зон (базальный пунктир)
III	С углублениями, достигающими базального слоя	Округлые уплотнения с разрежениями в центре; большие неправильной формы уплотнения, дающие акустическую тень	Большие и отчасти слившиеся эхогенные зоны, дающие акустическую тень

В первой половине беременности при ультразвуковом исследовании плацента определяется в виде гомогенной структуры с гладкой хориальной пластиной—0 степень зрелости (рис. 4.14, а). По мере прогрессирования беременности хориальная пластина становится волнистой, появляется неоднородность субстанции плаценты при сохранении ее базального слоя— I степень зрелости (рис. 4.14, б). Ближе к родам волнистость хориальной пластины увеличивается, эхогенные участки появляются и в базальном слое, в паренхиме определяются точечные эхоструктуры— II степень зрелости (рис. 4.14, в). Наконец, при доношенной или переношенной беременности извилины хориальной пластины становятся еще более выраженными, достигая базального слоя, формируется четкая ультразвуковая картина котиледона. Это впечатление усиливается вследствие слияния точечных эхоструктур, образующих межкотиледоновые септы. Характерно также, что центральная часть котиледона эхонегативная и большие эхогенные участки неправильной формы, которые могут давать акустическую тень, появляются в толще плаценты— III степень зрелости (рис. 4.14, г).

Процессы созревания плаценты по мере развития беременности идут параллельно с развитием и созреванием плода. Так, Р. Русева и соавт. (1984) в 18—32 нед беременности обнаружили преимущественно 0 степень зрелости, в 33—34 нед— I, на 36-й

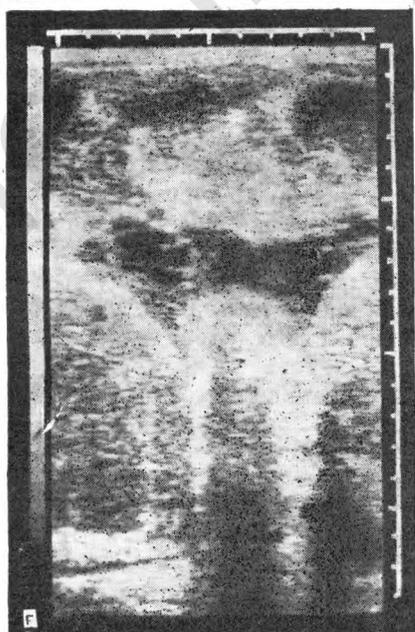
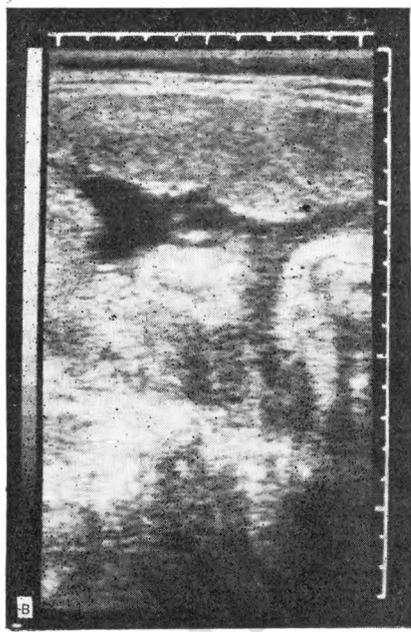
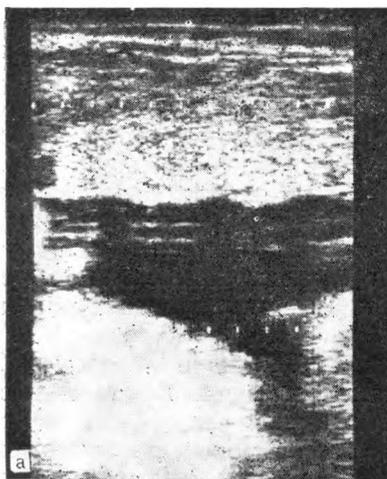


Рис. 4.14. Плацента различной степени зрелости (эхограмма).

а — 0 степень; б — I;
в — II; г — III степень.

неделе — II и на 38-й — III степень зрелости плаценты. По данным G. Lückert и соавт. (1985), наиболее часто 0 степень зрелости плаценты наблюдается до 30-й недели, I — в 21—36 нед, II — в 33—38 нед, III степень — в 35—40 нед беременности.

Частота совпадения степени зрелости плаценты и выраженности морфологических изменений в ней (отложение фибриноида, пролиферация синцития, участки некроза ворсин, фибриноидные и истинные инфаркты) составляла 75,7—86,4% [Матеева Е. и др., 1986]. Процессы созревания структурных элементов плаценты связаны с определенными сроками беременности. Задержка или преждевременное созревание плаценты приводят к ухудшению состояния плода.

В исследованиях, проведенных R. Quinlan и соавт. (1982), установлено, что у 78% женщин при недоношенной беременности и III степени зрелости плаценты отмечаются серьезные осложнения. По мнению авторов, хроническая гипертензия, гестоз, отслойка плаценты, ЗВУР плода и возникновение дистресс-синдрома при недоношенной беременности III степени зрелости плаценты свидетельствуют о том, что ультразвуковая картина при III степени изменений плаценты скорее отражает дисфункцию плаценты или ее старение, чем процесс нормального созревания. Это предположение подтверждает и тот факт, что III степень изменений плаценты при неосложненной беременности встречается редко (2,5%). Появление изменений плаценты III степени при недоношенной беременности сопряжено с риском возникновения перинатальных осложнений [Patterson R. et al., 1983; Köpernik G., Schwarz B., 1985; Kazzi G. et al., 1983, и др.].

Однако не все исследователи разделяют эту точку зрения. Так, S. Montan и соавт. (1986), проводившие ультразвуковое исследование плаценты у беременных с нормальным артериальным давлением и гипертензией, не выявили различий в этих группах. Авторы пришли к выводу, что состояние плода не зависит от степени зрелости плаценты и III степень зрелости не является отражением тяжелой патологии плода при любом сроке беременности. Следовательно, зрелость плаценты не может служить критерием оценки тяжести гестоза.

Как показали проведенные нами исследования, при осложненной беременности и ЗВУР плода III степень зрелости плаценты была выявлена у 20% женщин, в то время как в отсутствие патологии плода подобные изменения плаценты были установлены только у 2% беременных. Зрелость плаценты III степени, выявленная эхографически при ЗВУР плода, по-видимому, объясняется ускорением ее созревания в связи с этим осложнением, что соответствует анатомической концепции преждевременного «старения» плаценты.

Ценную информацию о состоянии плаценты дает плацентометрия, т. е. определение толщины, площади и объема плаценты.

Толщина плаценты непрерывно увеличивается до 36—37-й недели беременности. К этому сроку утолщение плаценты пре-

кращается, и в дальнейшем при физиологическом течении беременности толщина плаценты или уменьшается или остается на прежнем уровне, составляя 3,5—3,6 см.

Установлена четкая зависимость между толщиной плаценты и сроком беременности [Персианинов Л. С., Демидов В. Н., 1982]. В сроки от 7 до 36 нед эта зависимость может быть выражена уравнением:

$$P_0 = 0,852 \times W + 4,928,$$

где P_0 — толщина плаценты, мм; W — срок беременности, нед.

Измерение толщины плаценты имеет большое практическое значение. В зависимости от патологии беременности плацентарная недостаточность может проявляться как уменьшением, так и увеличением толщины плаценты. При гестозах, угрозе прерывания беременности, ЗВУР плода чаще всего наблюдается тонкая плацента.

Результаты определения толщины плаценты, проведенного нами при осложненном течении беременности, свидетельствуют о зависимости этого показателя от тяжести и длительности заболевания. Уменьшение толщины плаценты отмечено у большинства женщин с патологически протекавшей беременностью. При этом частота подобных изменений при диагностированной ЗВУР плода (81%) лишь незначительно превышала таковую при осложненной беременности, не сопровождавшейся нарушением роста и развития плода (78%). Нами установлено достоверное различие частоты тонкой плаценты у этих двух групп беременных в конце II триместра (соответственно 83,6 и 58,4%). Такая высокая частота морфометрических изменений плаценты в ранние сроки беременности, течение которой впоследствии осложнилось внутриутробной гипотрофией плода, позволяет предположить плацентарное происхождение задержки его роста.

Отношение истинной толщины плаценты к предполагаемой для соответствующего гестационного срока варьирует, по нашим данным, от 0,55 до 0,98. Наши наблюдения [Федорова М. В. и др., 1983] показали, что при угрозе прерывания беременности до 28 нед толщина плаценты, как правило, не выходит за пределы нормы (табл. 4.7). Лишь у 9,5% беременных выявлено ее значительное уменьшение. Начиная с 29-й недели беременности у большинства женщин плацента отстает в своем развитии: прирост ее толщины составляет 0,4—0,7 мм в неделю при норме 0,86—1,15 мм. Отмечается четкая зависимость изменений толщины плаценты от времени возникновения и длительности клинических проявлений угрозы прерывания беременности. Так, если угроза прерывания отмечается в одном из триместров беременности, то изменений в плаценте не происходит, если же угроза прерывания существует в двух триместрах, то тонкая плацента выявляется у каждой третьей — четвертой беременной, а на протяжении трех триместров — у $\frac{2}{3}$ обследованных.

Таблица 4.7

ТОЛЩИНА ПЛАЦЕНТЫ ПРИ УГРОЗЕ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Срок беременности, нед	Количество наблюдений	Средняя толщина плаценты, мм	
		при угрозе прерыва- ния беременности	при физиологической беременности ¹
7—8	5	10,0±0,4	10,87—11,74
9—10	8	14,5±1,6	12,59—13,44
11—12	8	18 ±1,4	14,29—15,14
13—14	8	18,8±1,4	16,0 —16,85
15—16	13	19,4±1,0	17,7 —18,55
17—18	18	21,1±1,3	19,40—20,26
19—20	14	20 ±1,4	21,11—21,96
21—22	16	22,5±1,1	22,81—23,66
23—24	25	26,6±1,5	24,52—25,37
25—26	20	25,9±1,1	26,22—27,07
27—28	26	25,9±0,9	27,92—28,78
29—30	13	25,7±1,6	29,63—30,48
31—32	14	27,5±2,5	31,33—32,18
33—34	10	31,5±1,5	33,04—33,89
35—36	15	30,0±1,1	34,74—35,59
37—38	12	30,4±1,2	34,35—34,07

¹ Толщина плаценты у здоровых беременных указана по данным В. Н. Демидова (1982).

Особенно тщательное наблюдение за толщиной плаценты необходимо проводить при резус-конflikте. Если плацента на 0,5 см толще, чем в норме, то E. Holländer и B. Mast (1968), H. Hoffmann и E. Holländer (1978) рекомендуют проводить повторное исследование. При разнице больше, чем 1—1,5 см, авторы считают необходимым прервать беременность. Мы не согласны с таким категоричным суждением. Несмотря на прогностическую ценность этого показателя, толщина плаценты далеко не единственный признак патологии плода. Однако при динамическом ультразвуковом наблюдении за беременными с резус-сенсибилизацией определение толщины плаценты имеет немаловажное значение.

Исследования, проведенные в нашей клинике, показали, что если в последние недели физиологически протекающей беременности толщина плаценты практически не изменяется, то у беременных с легкой формой гемолитической болезни плода (ГБП) она, хотя и незначительно, продолжает увеличиваться и после 36 нед. Перед родоразрешением (37—38 нед) толщина плаценты превышает нормативные показатели соответствующего срока беременности в 50% наблюдений, варьируя от 3,7 до 4,4 см. Обследование беременных, родивших детей с тяжелой желтушной формой гемолитической болезни, показало, что у $\frac{2}{3}$ из них скорость прироста толщины плаценты была в 1,2—1,5 раза выше по сравнению с нормой соответствующего гестационного срока. Толщина плаценты при обычной форме гемолитической болезни может до-

стигать 7—8 см [Сичинава Л. Г., Малиновская С. Я., 1981; Маджадж Н. Ф., 1986].

В оценке компенсаторных изменений в плаценте имеет значение определение площади материнской поверхности плаценты. Н. Hoogland и соавт. (1980) изучали рост плаценты во время беременности в динамике, определяя ее площадь с помощью ультразвука. Авторами был рассчитан так называемый предупредительный предел площади плаценты в середине беременности, составивший 187 см². Они показали, что ультразвуковое определение размеров плаценты в середине беременности имеет известное прогностическое значение и может быть использовано для выявления беременных с повышенным риском ЗВУР плода.

При осложненном течении беременности нередко выявляются уменьшение площади плаценты. Исследования, проведенные нами при угрозе прерывания беременности, показали некоторое уменьшение площади плаценты с 15—18-й недели беременности (табл. 4.8). Однако эти изменения не во все сроки беременности существенны.

Таблица 4.8

ПЛОЩАДЬ ПЛАЦЕНТЫ (В КВАДРАТНЫХ САНТИМЕТРАХ)
ПРИ УГРОЗЕ ПРЕРЫВАНИЯ И НЕОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Срок беременности, нед	Угроза прерывания			Неосложненная беременность		
	п	средняя величина	5 % интервал колебаний	п	средняя величина	5 % интервал колебаний
15—18	5	115	—	21	101	71—139
19—22	7	189	189—232	24	169	145—198
23—26	6	261	237—284	14	209	204—224
27—30	4	248	—	16	232	207—247
31—34	8	328	322—335	9	233	181—281
35—36	12	312	293—232	7	279	271—292

Примечание. п — количество наблюдений.

Уменьшение площади плаценты у беременных при позднем токсикозе наблюдалось в основном при средней тяжести заболевания: $265,2 \pm 11,3$ см² при норме $292,9 \pm 6,33$ см² [Александрова М. О., Павлова Л. П., 1986]. Авторами выявлена прямая зависимость между длительностью течения токсикоза и площадью плаценты. При гестозах длительностью более 3 нед площадь плаценты была значительно больше, чем при меньшей продолжительности заболевания (соответственно $302,75 \pm 9,9$ и $272,33 \pm 4,5$ см²). По-видимому, при длительном течении гестоза функция плаценты поддерживается за счет увеличения ее площади. В отношении массы плаценты выявлена обратная зависимость. при длительном течении гестоза (более 3 нед) отмечалась наименьшая масса плацент ($372,36 \pm 14,23$ г).

Совершенный метод измерения объема плаценты разработа-

ли L. Hellman и соавт. (1970). В дальнейшем еще ряд исследователей предложили собственные методики измерения объема плаценты в течение беременности [Bleker O. et al., 1977; Jones T. et al., 1981, и др.]. Необходимость введения громоздкой системы поправочных коэффициентов и применения специальных приборов для преобразования информации, возможность определения объема плаценты лишь при ее локализации на передней стенке ограничивают применение предложенных методик в практическом акушерстве.

Приняв во внимание эти недостатки, мы предложили математические формулы для вычисления объема плаценты с учетом ее локализации в матке и различных форм плодовой поверхности (прямая, вогнутая, выпуклая). Трудности иногда возникали при измерении плаценты, расположенной на задней стенке матки, особенно при маловодии.

Корреляционная связь между теоретически вычисленной и действительной массой плаценты, измеренной после родов, оказалась высокодостоверной ($r=0,96$).

В проведенных исследованиях установлено, что объем плаценты постепенно увеличивается по мере прогрессирования беременности с $129,5 \pm 8,13 \text{ см}^3$ в 19—20 нед до $678,93 \pm 21,46 \text{ см}^3$ к 39—40 нед гестации. Диапазон колебаний этого показателя при всех сроках беременности довольно широк. Однако как низкие, так и высокие его значения зарегистрированы в единичных случаях. Наибольшие индивидуальные колебания отмечались после 34-й недели беременности, что соответствует периоду наиболее интенсивного увеличения массы плода. Так, скорость увеличения объема плаценты повышается от 30—40 см^3 в неделю во II триместре беременности до 60—70 см^3 в неделю к концу ее.

Разработанные нормативные показатели эхографического объема плаценты были использованы нами в дальнейшем для антенатальной диагностики нарушений роста плаценты при осложненной беременности (резус-сенсбилизация, перенашивание, ЗВУР плода, гестозы). Характер изменений при гестозе зависит от степени его тяжести. При гестозе, оцененном по видоизмененной шкале Гоека менее 7 баллов, объем плаценты в большинстве наблюдений незначительно превышал нормативные показатели для соответствующего срока гестации. При более тяжелых формах гестоза (7 баллов и более), как правило, происходило уменьшение объема плаценты. Степень уменьшения объема плаценты зависит от тяжести заболевания: при гестозе средней тяжести он уменьшался на $61,63 \pm 16,2 \text{ см}^3$, при тяжелой форме — $131,16 \pm 32,6 \text{ см}^3$ (рис. 4.15). Наиболее значительное уменьшение объема плаценты отмечено при беременности, осложненной ЗВУР плода, причем степень уменьшения четко коррелировала с выраженностью гипотрофии плода.

Результаты проведенного нами изучения объема плаценты при беременности, осложненной ЗВУР плода, представлены на рис. 4.16. Как видно на рисунке, почти в $\frac{3}{4}$ наблюдений объем

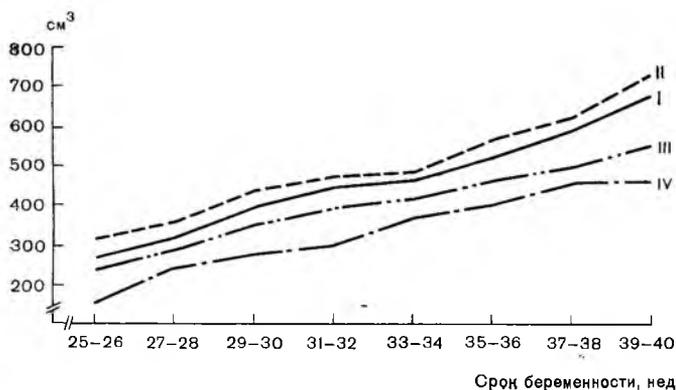


Рис. 4.15. Объем плаценты у беременных в норме (I) и при легком (II), средней тяжести (III) и тяжелом (IV) течении нефропатии.

плаценты был меньше нормы для соответствующего гестационного срока.

Четкой корреляции между массой ребенка при рождении и объемом плаценты мы не наблюдали, хотя отмечается равномерное снижение этих двух показателей. На рис. 4.17 представлена зависимость массы тела новорожденного от объема плаценты, которую отражает плацентарный индекс: $\frac{\text{масса плаценты}}{\text{масса тела новорожденного}} \times 100$.

Из данных, представленных на рис. 4.17, следует, что лишь в $\frac{1}{3}$ наблюдений отсутствовал параллелизм между объемом плаценты и массой новорожденного, что выражалось в увеличении либо снижении плацентарного индекса. Следует отметить,

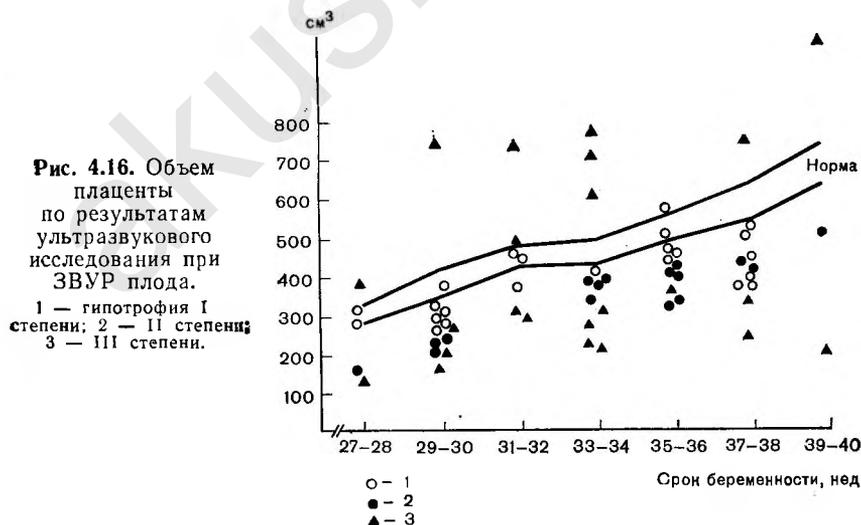


Рис. 4.16. Объем плаценты по результатам ультразвукового исследования при ЗВУР плода.
1 — гипотрофия I степени; 2 — II степени; 3 — III степени.

что наиболее выраженное уменьшение объема плаценты отмечено при гипотрофии плода III степени. Тот факт, что при такой тяжелой гипотрофии в единичных случаях выявляли нормальный объем плаценты, объяснялся кистозным изменением плаценты. Множественные большие кисты обусловили даже выраженное увеличение объема плаценты у беременной, у которой масса ребенка при рождении составила 1400 г. Важно отметить, что в остальных наблюдениях, когда объем плаценты соответствовал нормативным показателям, масса новорожденных в основном варьировала в пределах 2300—2800 г.

Хотя в литературе имеются указания на выраженное уменьшение массы плаценты при задержке развития плода, возникающей на фоне гипертензии у беременной, мы не обнаружили различий в ее объеме при различном генезе данной патологии.

Представляют интерес данные, полученные нами при исследовании плаценты у беременных с резус-сенсibilизацией: выявлена прямая зависимость тяжести ГБП от объема плаценты (рис. 4.18). Как видно на рисунке, у всех беременных при резус-конфликте объем плаценты был значительно больше, чем при физиологически протекающей беременности. Отмечаются также выраженные различия этого показателя при ГБП разной степени тяжести. Так, если при легкой форме заболевания объем плаценты превышает нормативные показатели на $89,03 \pm 6,01$ см³, то при ГБП средней степени тяжести — на $221,12 \pm 19,27$ см³, а при тяжелой форме заболевания — на $421,05 \pm 39,59$ см³. Таких четких различий между этими двумя группами мы не наблюдали при определении толщины плаценты, что нередко приводило к неправильным заключениям. Использование более объективного показателя — объема плаценты — привело к снижению частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

P. Boyd и A. Scott (1986) установили, что объем плаценты увеличивается и при такой патологии беременности, как сахарный диабет. Что касается перенашивания беременности, то уменьшение объема плаценты обнаружено у 73% беременных, у которых установлено истинное перенашивание. При прогрессирующем увеличении объема плаценты все дети рождались без признаков переносности. В случае отсутствия прироста объема плаценты и при его снижении все новорожденные были переносными. Однако следует отметить, что не всегда можно провести динамическое наблюдение за женщиной вследствие нецелесообразности такого искусственного пролонгирования беременности, что снижает диагностическую ценность исследуемого показателя при перенашивании. Мы считаем, что с целью диагностики плацентарной недостаточности при данной патологии целесообразно проводить определение структуры плаценты и ее зрелости.

С целью оценки кровообращения в плаценте применяют методы, позволяющие получить представление о маточном, маточно-плацентарном, плодово-плацентарном и плодовом кровотоке.

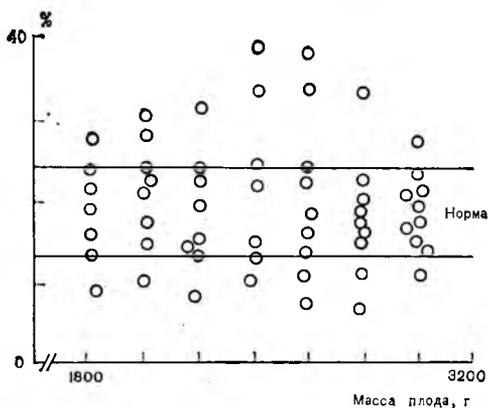


Рис. 4.17. Плацентарный индекс при ЗВУР плода.

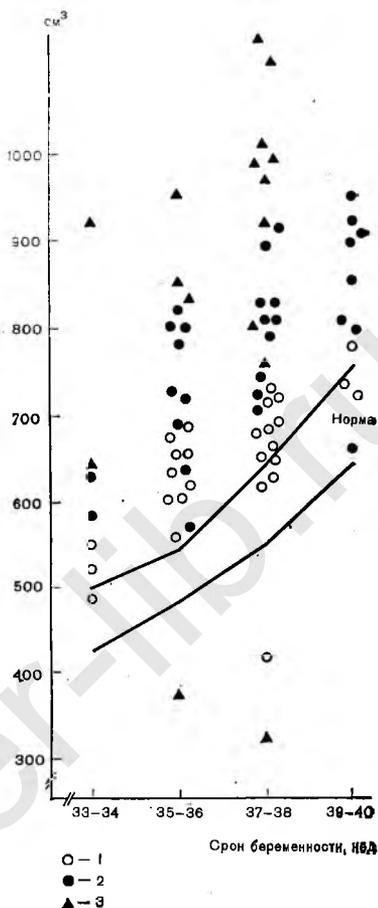


Рис. 4.18. Объем плаценты в зависимости от степени тяжести гемолитической болезни плода.

1 — легкая форма; 2 — среднетяжелая; 3 — тяжелая.

Реографию, радиоизотопную плацентографию используют сравнительно давно, в то время как ультразвуковую доплерометрию начали применять лишь в последние годы.

На основании результатов реографии матки можно составить ориентировочное представление о кровенаполнении этого органа и его изменениях при различных состояниях во время беременности. При интерпретации реограмм не исключено наложение сигналов, полученных с соседних органов брюшной полости. Тем не менее предпринимаются попытки с помощью реографии получить более объективные данные о состоянии маточно-плацентарного кровообращения [Рымашевский Н. В., 1983; Горячев В. В., 1984, и др.].

Более точные сведения о маточном кровотоке позволяет получить тетраполярная реография. М. Т. Газазян и соавт. (1987) предлагают собственную методику, основой которой является теория, согласно которой существует прямая зависимость между

объемами органов (конечностей), обусловленными кровенаполнением, и изменением их сопротивления:

$$\frac{\Delta V}{V} = \frac{\Delta Z}{Z},$$

откуда следует

$$\Delta V = \frac{\Delta Z}{Z} V,$$

где V — исходный объем, см³, ΔV — изменения исходного объема; Z — исходный базальный импеданс; ΔZ — изменения базального импеданса. При проведении исследования токовые электроды располагают по окружности головы и бедра, а регистрацию маточного кровотока осуществляют с помощью двух потенциальных электродов, один из которых в виде пружины накладывают на область проекции дна матки, а второй, выполненный в виде зеркала, подводят к шейке матки. Одновременно проводят регистрацию центрального кровотока, накладывая электроды по Кубичеку. При анализе кривых реограмм исходят из того, что при одинаковом электрическом поле, создаваемом токовыми электродами в зоне измерительных грудных и маточных электродов, изменение объема органов, происходящее в зоне действия токовых электродов, пропорционально изменениям сопротивления тока в органах в связи с током крови. Путем математической обработки полученных кривых рассчитывают процентное отношение объемной скорости маточного кровотока в минуту к минутному объему сердца и абсолютную величину объемной скорости маточного кровотока. Предложенная модель математического обеспечения реографического исследования маточного кровотока достаточно оригинальна. Однако авторам не удалось получить однородных результатов. По их данным, объемный кровоток (ОК) в матке варьирует в очень широких пределах — от 280 до 1170 мл/мин, в среднем составляя $806,5 \pm 66,1$ мл/мин. Реоплетизмография не получила широкого распространения в акушерской практике, что, по мнению Л. В. Тимошенко и соавт. (1988), связано с отсутствием единой реографической методики изучения регионарного кровообращения в беременной и небеременной матке.

Более точные данные о кровообращении в маточно-плацентарном пространстве можно получить при радиоизотопной плацентосцинтиграфии. Этот метод основан на визуализации органа, получении с его экранированных областей динамических характеристик поступления и распределения радиофармпрепаратов, вводимых в периферическую кровь матери. Провести исследование можно с помощью зондов и компьютера, однако для этого необходимы довольно дорогое и сложное оборудование, а также радиоизотопная лаборатория. В качестве индикатора используют белок, меченный технецием (⁹⁹Tc), индием (¹¹³In) и другими средствами, которые вводят внутривенно. В связи с

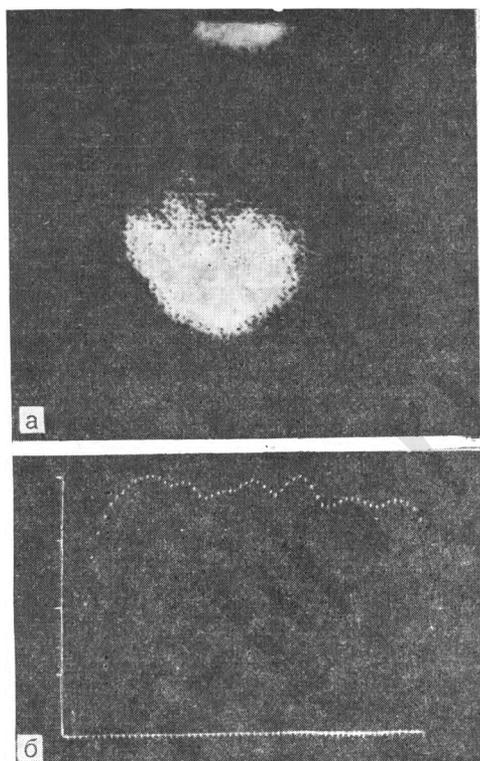
Рис. 4.19. Сцинтиграмма плаценты (а) и кривая активность — время (б).

высокой интенсивностью кровообращения в плаценте крупные молекулы этих веществ накапливаются в межворсинчатом пространстве и не проникают в кровоток плода.

Одновременно с введением индикатора включают регистрирующую систему и производят запись поступления и распределения радионуклида в межворсинчатом пространстве. По окончании исследования строят кривые активность — время, характеризующие поступление и распределение радиоиндикатора в межворсинчатом пространстве плаценты (рис. 4.19).

Большинство исследователей при обработке этих кривых используют время регистрации максимальной активности радионуклида над межворсинчатым пространством.

При сцинтиграфии выявляют различные типы кривых в зависимости от нарушения маточно-плацентарного кровотока. Они различаются длительностью подъема до выхода на плато и характером кривой после максимальной активности радионуклида (крутой или замедленный сброс, горизонтальный тип). По сцинтиграмме рассчитывают величину ОК в межворсинчатом пространстве. Необходимо учитывать следующие временные параметры: T_1 — время, в течение которого радиофармпрепарат поступает в крупные сосуды над областью исследования; T_2 — время заполнения непосредственно межворсинчатого пространства, T_3 — время регистрации максимальной активности с экранированных областей плаценты ($T_1 + T_2$), или время наступления равномерного счета [Иванов И. П. и др., 1983]. Помимо этого, определяют площади ($S_{\text{общ}}$; S_1 ; S_2 и S_3) под плацентограммой и ее отдельными участками, которые отражают объем крови на различных участках сосудистого русла матки и межворсинчатого пространства, маточно-плацентарный индекс (отношение максимального количества импульсов к времени выхода кривой плацентограмм



на плато), свидетельствующий о скорости кровотока в маточно-плацентарном бассейне, и плацентарный индекс, характеризующий скорость кровотока в межворсинчатом пространстве [Волобуев А. И. и др., 1983].

Предпосылкой к изучению маточно-плацентарного кровообращения явилась математическая модель «Ficksche Gleichung», описанная в работе Н. Vetter и соавт. (1960), согласно которой концентрация радиофармпрепарата в плазме крови зависит от времени $c(t)$. В момент инъекции радиофармпрепарата отмечают время $t=0$, и в известный объем плазмы V_p вводят активность. Затем вследствие элиминации и химической реакции между радиофармпрепаратом и кровью эта активность снижается. Если наблюдение проводят в течение небольшого промежутка времени, то существует пропорциональная зависимость между величинами t и $t+\Delta t$ (t — время), степенью снижения активности в плазме Δn за время Δt и t и концентрацией изотопа в плазме крови $c(t)$, выражающаяся следующим уравнением:

$$-\Delta n(t) = k'c(t)\Delta t.$$

Поскольку

$$c(t) = \frac{n(t)}{V_p},$$

при формировании пограничного состояния, когда $\Delta t \rightarrow 0$, это выражение превращается в следующее:

$$dc(t) = \frac{k'}{V_p} c(t) dt = -kc(t) dt.$$

Применяя формулу:

$$\frac{dc(t)}{c(t)} = -k dt,$$

можно прийти к следующему интегралу

$$\int nc(t) = -kt + \text{const} = \int nc^{-kt} + \int nA,$$

из которого можно вывести формулу:

$$c(t) = Ac^{-kt}.$$

По этой формуле получается, что для $t=0$ при известных инъецированной дозе радиоизотопа (n_0) и объеме плазмы крови (V_p) можно определить его концентрацию:

$$C_{(0)} = C_0 = \frac{n_0}{V_p}.$$

По начальной концентрации при известной введенной дозе можно сделать заключение о полезном объеме, а по величине k (константа элиминации) получить представление о скорости элиминации радиоизотопа. Радиоактивные вещества смешиваются с кровью до тех пор, пока концентрация изотопа в ней не станет

одинаковой во всем организме. Считается, что для этого достаточно около 10 мин.

Скорость кровообращения HWS определяют после того, как в организме произойдет перемещение изотопа до равномерного счета. Она прямо пропорциональна плацентарному объемному кровотоку и обратно пропорциональна маточному кровотоку.

Поскольку площадь поверхности под концентрационной временной кривой обратно пропорциональна скорости проникновения и пропорциональна дозе радиоизотопа, то скорость прохождения его через исследуемую область можно определить по формуле:

$$F = \frac{1}{\int_0^{\infty} S c dt}$$

т. е. скорость прохождения (1/мин) = $\frac{1}{\text{площадь поверхности под убывающей кривой}}$

Таким образом, зная вводимую дозу изотопа и объем плазмы крови пациентки, можно определить скорость прохождения крови через межворсинчатое пространство плаценты.

Рекомендуя использовать сцинтиграфию в клинической практике, Н. Janisch и соавт. (1973) выделили три типа кривых кровотока в межворсинчатом пространстве. Для кривой I типа характерны резкий подъем, длительность $85,4 \pm 5,3$ с и быстро наступающее плато. Этот тип кривой свидетельствует о беспрепятственном токе крови в начале, середине и конце пути по межворсинчатому пространству. ОК при этом составляет от $103,74 \pm 8,1$ до $114,3 \pm 3,7$ мл/мин на 100 г ткани плаценты. Кривая II типа характеризуется замедленным подъемом до пика ($128,7 \pm 6,8$ с). Форма этой кривой свидетельствует о медленном кровотоке в начале и конце прохождения изотопа. Она наблюдается при осложненном течении беременности и отражает наличие комбинации морфофункциональных изменений в плаценте. ОК в межворсинчатом пространстве существенно ниже ($68,4 \pm 2,5$ мл/мин на 100 г ткани плаценты), чем при I кривой. Кривая III типа по форме похожа на кривую II типа, но отличается от нее увеличением времени подъема до точки, соответствующей максимальной активности препарата ($223,6 \pm 14,6$ с). При этом резко снижен ОК в межворсинчатом пространстве ($52,7 \pm 3,4$ мл/мин на 100 г ткани плаценты), что обычно связано с обширными морфологическими изменениями в плаценте.

Проведенные нами исследования показали, что у женщин с неосложненным течением беременности индикатор после внутривенного введения начинает появляться над областью плаценты через 10—20 с (T_0), при этом T_1 варьирует от 20 до 45 с, T_2 составляет 60—125 с, T_3 колеблется от 85 до 145 с [Савельева Г. М. и др., 1981]. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [Иванов И. П. и др., 1982; Фивег Б. и др., 1984; Денисов П. И. и др., 1987; Вихляева Е. М. и др., 1984, 1987;

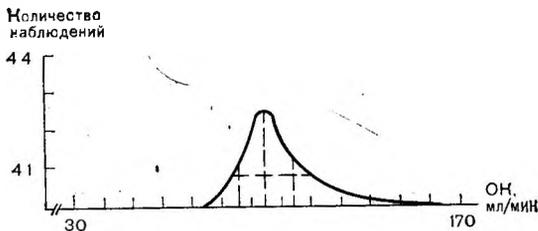
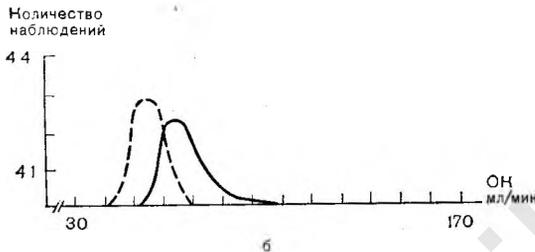


Рис. 4.20. Распределение величины объемного кровотока в межворсинчатом пространстве плаценты при нормальной (а) и осложненной (б) беременности.

I — снижение ОК < 30 %;
II — снижение ОК до 30 %.



Janisch H. et al., 1973; Husemeyer R. et al., 1979; Ryznar V. et al., 1987].

В результате проведенных исследований установлено, что ОК в межворсинчатом пространстве плаценты варьирует от 73,92 до 172 мл/мин на 100 г ткани плаценты, составляя в среднем $103,7 \pm 6,8$ мл/мин. При этом у 60% беременных ОК колеблется от 83,3 до 111 мл/мин на 100 г ткани (рис. 4.20, а), время T_1 — от 20 до 35 с, T_2 — от 80 до 100 с, T_3 — от 100 до 135 с. У 20% обследованных регистрируются высокие значения ОК — от 111 до 172 мл/мин на 100 г ткани плаценты, время T_1 колеблется от 20 до 30 с, T_2 80—100 с, T_3 100—135 с.

К нормальным параметрам площади под плацентосцинтиграммами и ее отдельными участками, отражающим объемы крови на разных участках сосудистого русла матки и межворсинчатого пространства в конце физиологической беременности, И. П. Иванов и соавт. (1982), П. И. Денисова и соавт. (1987) относят: $S_{\text{общ.}}$ — $76,7 \pm 8,1$; S_1 — $8,3 \pm 2,4$; S_2 — $75,8 \pm 10,6$; S_3 — $31,0 \pm 5,6$ (усл. ед.). Маточно-плацентарный индекс (отношение максимального количества импульсов ко времени выхода кривой плацентограммы на плато) при этом равняется $4,6 \pm 0,6$, а плацентарный индекс — $2,4 \pm 0,3$ усл. ед.

Проведенные нами исследования ОК в межворсинчатом пространстве плацент у пациенток с осложненным течением беременности показали существенное снижение кровоснабжения материнской части плаценты по сравнению с таковым при физиологическом течении беременности (рис. 4.20, б). ОК в межворсинчатом пространстве варьирует от 44 до 107,9 мл/мин на 100 г ткани плаценты, составляя в среднем $65,6 \pm 2,2$ мл/мин. При этом на

динамических плацентосцинтиграммах время T_0 колеблется от 10 до 25 с, T_1 — от 20 до 60 с, T_2 — от 60 до 180 с, T_3 — от 125 до 210 с, что свидетельствует о замедлении кровотока в основном в межворсинчатом пространстве и в меньшей степени в сосудах миометрия. При сопоставлении параметров маточно-плацентарного кровообращения с состоянием плода и новорожденного установлено, что клинические проявления хронической плацентарной недостаточности, на фоне которой возникает острая гипоксия или ЗВУР плода, развиваются при уменьшении ОК в межворсинчатом пространстве на 30% и более. Подобное уменьшение ОК следует считать неблагоприятным признаком, свидетельствующим о недостаточности компенсаторных возможностей плацентарного кровообращения, в связи с чем необходимо провести соответствующее лечение.

Динамическая сцинтиграфия с внутривенным введением партусистена позволяет выявить различные клинко-патогенетические формы нарушения маточно-плацентарного кровотока. Эти формы отражают разную сохранность функциональных резервов в зоне крупных маточных сосудов и межворсинчатого пространства в различных сочетаниях [Унгиадзе Д. Ю., 1987]. Такой дифференцированный подход к изучению состояния маточно-плацентарного кровообращения позволяет осуществлять патогенетически обусловленную коррекцию его нарушений.

В последние годы благодаря разработке и внедрению ультразвуковой аппаратуры, основанной на эффекте Допплера, появилась возможность проводить исследования кровотока в магистральных сосудах плода, пуповины и маточной артерии. Высокая информативность, неинвазивность, относительная простота, безопасность и возможность использования на протяжении всей беременности делает этот метод исследования кровообращения незаменимым в акушерстве.

Сущность эффекта Допплера состоит в том, что в зависимости от скорости движения объекта к источнику волнового излучения изменяется длина волны для наблюдателя. В 1956 г. S. Satomuga впервые обнаружил, что эритроциты могут отражать ультразвуковые волны, частота которых изменяется согласно эффекту Допплера. Это позволило применить метод в кардиологии. С целью оценки внутриутробного кровообращения доплерометрия была впервые применена D. Fitzgerald и J. Drumm (1977), которые описали кривые скоростей кровотока в артерии пуповины.

В работах, посвященных исследованию кровотока, представлены два метода его оценки — количественный и качественный. При количественном анализе доплерограмм определяют объемную скорость кровотока через сечение сосуда за единицу времени. Объем кровотока рассчитывают по формуле:

$$Q = \frac{V\pi r^2}{\cos \alpha},$$

где V — скорость кровотока, мл/мин; r — радиус сосуда, см; α — угол инсонации, т. е. угол, под которым ультразвуковой луч направлен на отражающую поверхность. Однако большие трудности при измерении объемного кровотока вызывает определение площади сосуда, что связано с неизбежными ошибками при измерении его диаметра ввиду малого размера и пульсации сосуда. Важное значение при этом имеет и лимитирование величиной угла инсонации. Так, по данным D. Griffin и соавт. (1983), при его увеличении более 60° ошибка в определении скорости кровотока достигает 20%. Тем не менее современные ультразвуковые аппараты позволяют получить графическое изображение пульсового потока крови, отражающего кровоснабжение межворсинчатого пространства, в частности параметров, характеризующих эластичность исследуемых сосудов.

В связи с этим в настоящее время большое внимание уделяют качественному анализу кривых скоростей кровотока. При качественном изучении кровотока наибольшее значение имеет соотношение скоростей кровотока в различные фазы сердечного цикла: максимальной систолической, в первую очередь характеризующей сократительную функцию сердца и эластичность сосудистой стенки, и конечной диастолической, которая отражает периферическое сосудистое сопротивление.

Существует несколько способов определения величины указанных показателей. Широкое распространение получило вычисление систолодиастолического соотношения, индекса резистентности и пульсационного индекса. Систолюдиастолическое соотношение (A/B), впервые предложенное D. Fitzgerald и J. Drumm (1977), B. Stuart и соавт. (1980), — это отношение максимальной систолической к конечной диастолической скорости кровотока. Индекс резистентности (ИР), описанный L. Pourcelot и соавт. (1974), определяется отношением разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями к максимальной систолической скорости кровотока ($ИР = \frac{A-B}{A}$).

Пульсационный индекс (ПИ), впервые описанный R. Gosling и D. King (1975), вычисляют на основании соотношения разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями к усредненной скорости кровотока целого сердечного цикла ($ПИ = \frac{A-B}{M}$).

Все эти показатели характеризуют периферическое сосудистое сопротивление, но, по мнению R. Skidmore и соавт. (1980), ПИ наиболее чувствителен к его изменению. Только ПИ позволяет проводить анализ при нулевом и отрицательном кровотоке, когда определение соотношения A/B и ИР теряет смысл. Однако в остальных случаях наиболее приемлемым для практического применения считается определение A/B .

С целью оценки состояния маточно-плацентарного кровообращения проводят исследование пульсового потока крови в дуго-

образных артериях, обеспечивающих кровенаполнение межворсинчатого пространства плаценты. Сущность метода заключается в визуализации артерии или той области, где она предположительно расположена, и определении в этой области пульсовой волны крови в динамике. Т. Cohen-Overbeck и соавт. (1985) описывают дугообразные артерии, выявляемые при ультразвуковом исследовании, как тяжи с неровными контурами, располагающиеся по ребру матки, диаметр которых к концу беременности составляет около 3 мм.

Отличительной чертой кривых скоростей кровотока в маточной артерии является типичный для сосудистых систем с низким сопротивлением высокий диастолический компонент. На протяжении неосложненной беременности отмечается постепенное увеличение диастолической скорости кровотока в этих сосудах и, следовательно, уменьшение соотношения А/В. При осложненном течении беременности вследствие атероматозных изменений стенки дугообразных артерий становятся менее эластичными, в результате чего затрудняется ток крови по ним и нарушается кровоснабжение межворсинчатого пространства. При этом диастолический и средний потоки крови в этих артериях снижаются в большей степени, чем систолический, и происходит увеличение всех перечисленных индексов. Соотношение диастолического и систолического потоков крови в дугообразных артериях матки в последнем триместре физиологически протекающей беременности колеблется между 62 и 70%. Уменьшение этого соотношения до 52% и ниже свидетельствует о значительном нарушении кровотока в маточных артериях, что наблюдается при гипертензивном синдроме у беременных. Такое изменение параметров пульсограмм, по данным большинства исследователей, указывает на уменьшение маточного кровоснабжения и коррелирует с данными, полученными при обследовании новорожденных. Несмотря на высокую информативность метода, исследование кровотока в дугообразных артериях до сих пор сопряжено с серьезными трудностями, требует высокой квалификации специалистов и приборов с высокой разрешающей способностью.

В последнее время в акушерской практике с диагностической целью используют также ядерно-магнитный резонанс. Установлены большие диагностические возможности приборов, работающих на его основе [Smith F. et al., 1985]. С их помощью можно с большой точностью, превышающей точность всех применявшихся до этого способов, получать структурную характеристику тканей органов матери, плода и плаценты с очень высокой разрешающей способностью.

Исследование фетоплацентарного кровообращения начали широко применять в клинической практике тоже только в последнее время. При его оценке измеряют кровоток в сосудах пуповины. Решение этой задачи облегчается тем, что вена и артерии пуповины представляют собой довольно крупные сосуды, находящиеся в среде, по плотности отличающейся от тканей сосудов,

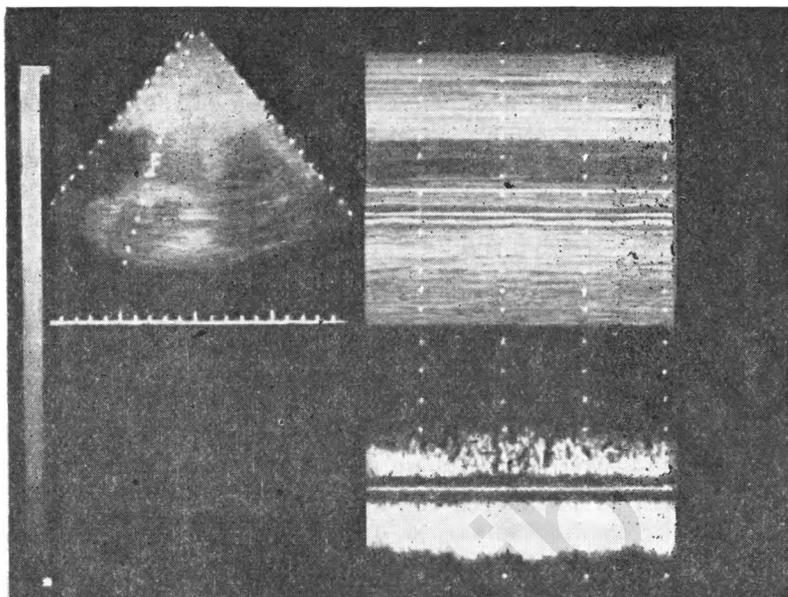


Рис. 4.21. Допплерограмма кровотока в вене пуповины здорового плода.

поэтому доплеровский метод измерения кровообращения в этих сосудах может иметь важное значение. J. Wladimiroff и соавт. (1981) с помощью ультразвука изучили, а затем описали топографию сосудов пуповины. Авторы отметили, что в вене пуповины кровоток лучше измерять в области пупочного кольца непосредственно после ее вхождения в брюшную полость плода, а в артерии пуповины — в ее средней части на достаточном расстоянии от места вхождения в плаценту.

В вене пуповины ОК изучают после измерения ее диаметра и определения эффекта Допплера (рис. 4.21). Считается, что с увеличением гестационного возраста плода резистентность артерий пуповины снижается, а объемный кровоток в вене пуповины увеличивается. J. W. Vladimiroff (1987) отмечает увеличение ОК с 350 мл/мин в 28 нед до 750 мл/мин к концу беременности. По данным А. Т. Бунина и соавт. (1987), эти параметры составляют соответственно 210,7 (в 26 нед) и 614,3 (в 40—41 нед) мл/мин. В конце доношенной беременности параметры ОК в вене пуповины в пересчете на массу тела ребенка колеблются в небольших пределах: от 107 мл/мин на 1 кг [Vladimiroff J. et al., 1981] до $114,7 \pm 2,5$ мл/мин [Стрижаков А. Н. и др., 1987, 1988], $115 \pm 6,9$ мл/мин [Eik-Nes S. et al., 1982] и 122 ± 42 мл/мин [Griffin D. et al., 1983]. Нами получены аналогичные данные.

Кровоток в артериях пуповины принято изучать путем анализа пульсограмм (рис. 4.22), который проводят точно так же, как при изучении кровообращения в дугообразной артерии. Ре-

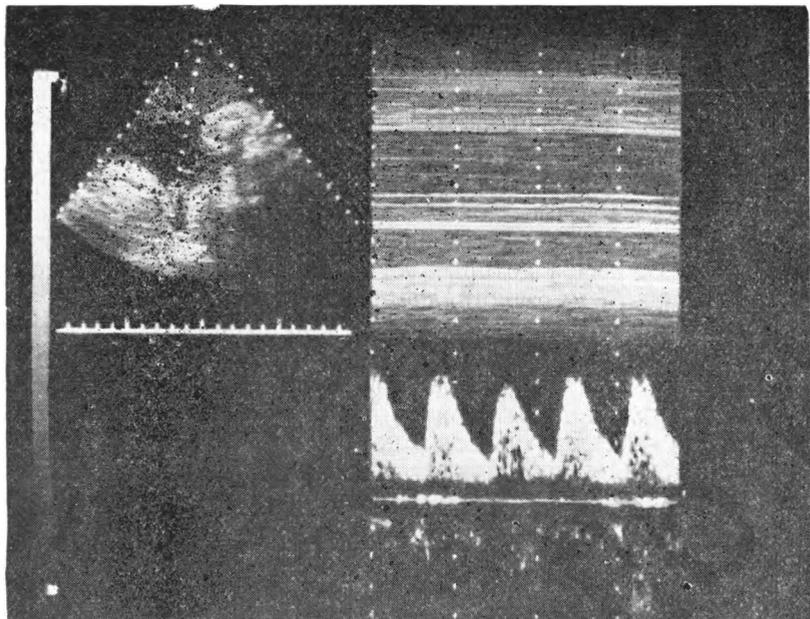


Рис. 4.22. Допплерограмма кровотока в артерии пуповины здорового плода.

зультат, проведенных нами исследований, а также данные литературы свидетельствуют о том, что при физиологическом течении беременности этот показатель довольно стабильный. Однако точно измерить ОК в артериях пуповины не представляется возможным. Трудно оценить роль каждой артерии в кровообращении плаценты и измерить эффект Доплера сразу в обеих артериях. В то же время при сопоставлении пульсограмм с артерий пуповины с данными, полученными при морфометрии сосудов плаценты при физиологическом и патологическом течении беременности, выявлена корреляция высокой степени между состоянием сосудов пуповины и характером кровотока в них [Giles W et al., 1985]. При исследовании спектра кровотока в артериях пуповины в норме отмечается постепенное уменьшение значений всех трех индексов (А/В, ПИ и ИР), что свидетельствует о снижении периферического сосудистого сопротивления.

При физиологическом течении беременности соотношение диастолического и систолического кровотоков в артериях пуповины составляет около 60—70% [Trudinger V. et al., 1985], резистентность пуповинных сосудов не превышает 2 [Rasmussen K. et al., 1984]. ПИ по нашим данным, в конце неосложненной беременности колеблется от 0,9 до 1,5, в среднем составляя $1,1 \pm 0,04$, при патологическом течении беременности варьирует от 0,9 до 3 ($1,8 \pm 0,12$).

При сопоставлении параметров фетоплацентарного кровооб-

ращения и кровотока в межворсинчатом пространстве у женщин с физиологически протекающей беременностью зависимости между ними не выявлено, кроме ПИ и времени Т, между которыми имеется высокая корреляция. При осложненном течении беременности отмечается корреляция высокой степени между состоянием сосудов плаценты и характером кровотока в сосудах пуповины.

Установлена корреляционная зависимость между ПИ и степенью нарушения маточно-плацентарного кровообращения. В группе беременных, у которых установлены начальные признаки недостаточности маточно-плацентарного кровообращения, изменения ПИ выявлены у 20% женщин, при выраженной недостаточности маточно-плацентарного кровообращения — у 80%.

Оценить плацентарное кровообращение и степень выраженности плацентарной недостаточности невозможно без определения состояния периферического и центрального кровообращения плода, включающего кровотоки не только в сосудах пуповины, но и в крупных магистральных коммуникациях (аорта, сонные артерии и др.).

Исследование кровотока в аорте плода проводят в ее грудном отделе до отхождения крупных артериальных стволов. Во внутренней сонной артерии плода кровотоки следует определять на уровне ее бифуркации. При неосложненном течении беременности для кривой скорости кровотока в аорте плода, так же как и в артерии пуповины, характерен непрерывный поступательный поток без нулевых и отрицательных значений в диастолическую фазу. Спектр кровотока в этих сосудах в отличие от пупочной вены, где скорость кровотока не подвержена пульсовым изменениям, имеет типичную для артериальных сосудов форму двухфазной кривой. На протяжении III триместра беременности увеличивается объемная скорость кровотока (в 3—3,2 раза) в аорте плода, также как и в пупочной вене, что обусловлено увеличением не только диаметра сосудов, но и полостей сердца плода, а также повышением его насосной функции [Стрижаков А. Н. и др., 1988].

Наиболее ранним признаком нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения является снижение диастолического компонента кровотока в маточной артерии и артерии пуповины, что сопровождается повышением соотношения А/В. Если при физиологической беременности это соотношение колеблется от 2,19 до 3,19, то при фетоплацентарной недостаточности оно возрастает до 3,5 [Бунин А. Т. и др., 1987]. Эти изменения свидетельствуют об увеличении периферического сосудистого сопротивления. При тяжелой гипоксии плода можно наблюдать обратный ток крови по артерии пуповины, при этом, по данным J. Vladimiroff (1987), в 70% случаев смерть плода наступала в течение 4—5 дней.

При прогрессировании патологического процесса гемодинамические нарушения возникают и в аорте плода. Они носят вто-

ричный характер и свидетельствуют о снижении центральной гемодинамики плода в ответ на уменьшение плацентарной перфузии. Уровень плодово-плацентарного кровообращения характеризуется венозно-артериальным соотношением. Снижение его в 1,5—2 раза свидетельствует о централизации кровообращения.

Существенные изменения сосудистого кровотока плода возникают при гипертензивном синдроме, возникающем во время беременности. При этом прослеживается четкая зависимость этих изменений от характера нарушений состояния плода (хроническая гипоксия или ЗВУР), которые в 89% наблюдений позволяют получить правильное представление о его состоянии (табл. 4.9)

Таблица 4.9
ОБЪЕМНЫЙ КРОВОТОК В АОРТЕ ПЛОДА И ВЕНЕ ПУПОВИНЫ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ
ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Проявление плацентарной недостаточности	ОК, мл/мин на 1 кг	
	в аорте	в вене пуповины
Неосложненная беременность	240,5± 5,5	110±12
Поздние гестозы без нарушений состояния плода	266,2±11	142± 9,5
Поздние гестозы при ЗВУР плода	168 ±22	77,2±7,7
Поздние гестозы при хронической гипоксии плода	189,9±13	86,9±7,2
Поздние гестозы при гипоксии и ЗВУР плода	146,7±14	67,1±6,6

[Титченко Л. И., Петрухин В. А., 1987]. Представляет интерес постепенное увеличение диастолической скорости кровотока в головном мозге при гипоксии плода, которое свидетельствует о сохранении церебрального кровотока в этих условиях.

Крайне неблагоприятный прогностический признак для плода при фетоплацентарной недостаточности — появление нулевых или отрицательных значений диастолического компонента кровотока, т. е. прекращение или обратное направление кровотока в фазу диастолы. Эти изменения свидетельствуют о декомпенсации фетоплацентарной недостаточности.

Фетоплацентарное кровообращение можно оценить ретроспективно (после родов) и полученные данные использовать для прогноза течения раннего неонатального периода и состояния новорожденного. При этом может быть применен метод Кранца, основанный на перфузии материнской и плодовой части плаценты раствором глюкозы и изучении химического состава притекающего и оттекающего раствора. Помимо этого, в замкнутой системе с помощью этого метода можно измерять динамические параметры кровообращения, характеризующие структурные особенности сосудистого русла плаценты, например периферическое

сопротивление, скорость кровотока при разных величинах перфузионного давления и т. д. По мнению Т. Pisarski и соавт. (1987), этот метод можно использовать при выборе оптимального лечения различных осложнений беременности.

Нами предложена следующая методика морфологического изучения состояния фетоплацентарного кровообращения путем исследования плаценты после родов. Сущность метода заключается в том, что в момент прорезывания затылочных бугров головки плода роженице внутривенно вводят 5 МЕ окситоцина вместе с раствором глюкозы и после рождения ребенка наружными приемами сразу отделяют плаценту. После отделения ребенка сосуды плаценты катетеризируют и промывают изотоническим раствором хлорида натрия с гепарином из расчета 5000 МЕ/л. При такой обработке плацента сохраняет жизнеспособность *in vitro* еще на протяжении 20 и даже 25 мин и может являться объектом исследования, на котором можно проводить оценку не только анатомической структуры, но и функционального состояния сосудистой системы плаценты. С этой целью целесообразнее использовать методы ее наливки, лучше всего 1% раствором нитрата серебра по Ранвье.

Препараты фиксируют в нейтральном формалине обычной концентрации и после обработки в спирте заливают целлоидином. Затем готовят срезы толщиной 90—120 мкм и, если это необходимо, подкрашивают препараты нужными красителями в зависимости от задач исследования. Морфометрию терминальных фетоплацентарных сосудов проводят с помощью микроскопа и окуляра микрометра. Число сосудов в одном поле зрения регистрируют с помощью кадрирующей рамки окуляра микроскопа.

Применение такой методики позволило нам без реконструктивных операций в одном поле зрения проследить все пути кровоснабжения ворсин хориона.

Производя реконструктивные операции при создании ангиоархитектоники, возможно воссоздать практически всю сосудистую систему плаценты.

Некоторые исследователи при стереометрическом исследовании конечных ворсин и их капилляров в тонких срезах определяют следующие условные параметры: количество конечных ворсин и капилляров на единице площади гистологического среза, их удельный объем, соотношение удельной поверхности и относительной удельной поверхности ворсин в единице объема, диаметр ворсин, степень их кровоснабжения, соотношение количества капилляров и количества ворсин на единицу площади ткани.

В эксперименте кровообращение изучают с помощью контактной микроскопии, магнитной флуометрии, тензометрии отдельных сосудов матки и плода, путем введения в кровоток различных меток и красителей и т. д.

Таковы основные методы изучения маточно- и фетоплацентарного кровообращения, применяемые для диагностики плацентарной недостаточности.

4.4. НАРУШЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСА

Важным диагностическим критерием плацентарной недостаточности является уровень гормонов в крови беременной. В ранние сроки беременности наиболее информативным показателем является концентрация хорионического гонадотропина (ХГ), снижение которой, как правило, сопровождается задержкой или остановкой развития эмбриона. Однако этот тест используют в основном при обследовании беременных в случае возникновения подозрений на неразвивающуюся беременность и при угрозе ее прерывания. При этом отмечается значительное снижение уровня ХГ и его β -субъединицы, которое, как правило, сочетается с уменьшением концентрации прогестерона в крови [Guen V. H. et al., 1981; Exalto N. et al., 1982].

В I триместре беременности при развитии плацентарной недостаточности может также значительно снижаться и уровень плацентарного лактогена (ПЛ). По нашим данным, крайне низкие концентрации ПЛ в крови были выявлены у беременных накануне гибели эмбриона и плода и за 1—3 дня до самопроизвольного выкидыша [Федорова М. В. и др., 1984]. При сравнительном анализе уровня ПЛ в двух группах беременных, у которых возникла угроза прерывания беременности, выявлены выраженные различия в зависимости от исхода беременности (табл. 4.10).

Таблица 4.10
УРОВЕНЬ ПЛ (НМОЛЬ/Л) ПРИ УГРОЗЕ
ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА
БЕРЕМЕННОСТИ ($M \pm m$)

Срок беременности, нед	Исход беременности	
	прогрессирование	самопроизвольный выкидыш
До 6	$3,6 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,8$
7—8	$27,0 \pm 8,1$	$4,8 \pm 0,4$
9—10	$36,0 \pm 4,0$	0
11—12	$43,0 \pm 5,0$	$7,8 \pm 0,1$
13—14	$68,0 \pm 9,2$	0

В более поздние сроки беременности снижение концентрации ПЛ выявляют при плацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода, подтвержденной результатами кардиотокографии и других исследований, особенно при ЗВУР плода (рис. 4.23). Содержание ПЛ при ЗВУР плода колеблется в широких пределах, однако у большинства беременных существенно ниже нормы. Особенно низкие концентрации ПЛ наблюдаются при сроке беременности 27—28 нед и в период от 35—36-й недели до родов. По данным С. Saxena и S. Kharolival (1971), при

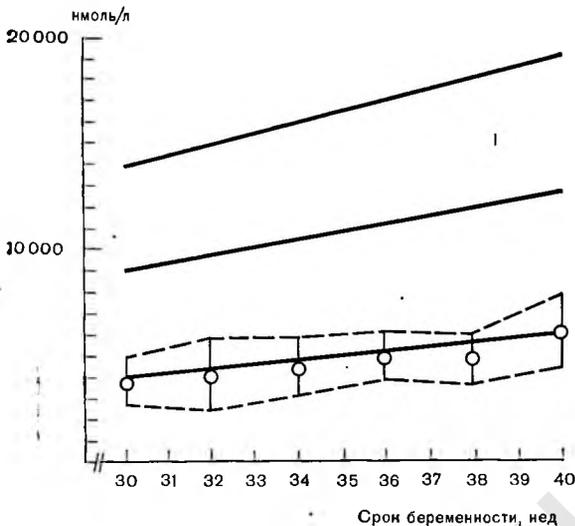


Рис. 4.23. Динамика концентрации плацентарного лактогена в крови при физиологической беременности (I) и ЗВУР плода (II).

плацентарной недостаточности содержание ПЛ в сыворотке крови снижается на 50 %, а при гипоксии плода — почти в 3 раза.

Следует отметить зависимость концентрации ПЛ от массы плаценты и плода, а также от стадии развития плацентарной недостаточности (компенсация, декомпенсация), поэтому к оценке уровня ПЛ следует подходить дифференцированно. Так, при сахарном диабете и изосерологической несовместимости крови матери и плода, при которых наблюдаются макросомия и большая масса плаценты, содержание ПЛ в крови беременных не уменьшается. В таких случаях диагностировать нарушения функции плаценты помогают исследование уровня ПЛ в околоплодных водах и сопоставление его с концентрацией гормона в крови [Савельева Г. М., 1984]. Об умеренной плацентарной недостаточности свидетельствует уменьшение соотношения $ПЛ_{кр}/ПЛ_{ов}$ до 6:1, о тяжелой — ниже 6:1. В то же время концентрация ПЛ у беременных с ревматическими пороками сердца явилась наиболее значимым показателем в оценке функции фетоплацентарной системы [Витушко С. А., 1988].

Спорным является вопрос о роли определения концентрации прогестерона в диагностике плацентарной недостаточности. Длительность существования гормона в крови колеблется от 3 до 7 дней, поэтому диагностическое значение концентрации прогестерона меньше, чем эстрогенных гормонов и ПЛ. При ЗВУР плода практически во всех наблюдениях концентрация прогестерона ниже нормы на протяжении всей беременности (рис. 4.24). При хронической гипоксии плода выявляется снижение концентрации прогестерона не только в крови беременных, но и в околоплодных водах. Это обусловлено, по-видимому, функциональными нарушениями ткани надпочечников и печени плода, а также

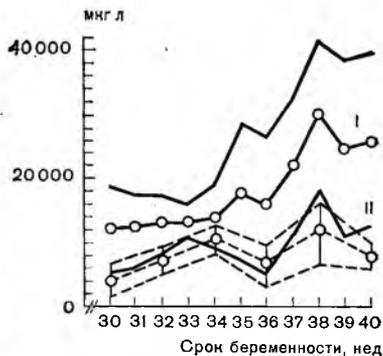
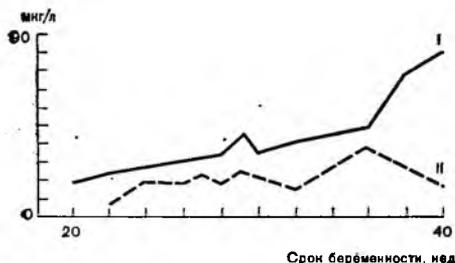


Рис. 4.24. Динамика концентрации прогестерона в крови при физиологической беременности (I) и ЗВУР плода (II).

Рис. 4.25. Динамика концентрации эстриола в крови при физиологической беременности (I) и ЗВУР плода (II) (доверительный интервал).

органическими изменениями в плаценте. Следует отметить, что концентрация прогестерона зависит от характера осложнений и патологии беременности. Так, при угрозе ее прерывания уровень прогестерона крови существенно ниже нормы, так же как и у беременных с длительно протекающим гестозом. В то же время при ревматических пороках сердца, сахарном диабете и некоторых заболеваниях концентрация прогестерона в крови не отражает степени изменений в плаценте. Вследствие низкой диагностической значимости этого показателя в оценке фетоплацентарного комплекса его нецелесообразно использовать с этой целью.

В большей мере функцию фетоплацентарной системы характеризует концентрация эстриола (E_3), так как при страдании плода, обусловленном плацентарной недостаточностью, снижается продукция этого гормона печенью плода. По нашим данным концентрация в крови большинства беременных при плацентарной недостаточности находится на нижней границе нормы или ниже ее. Целесообразно проводить еженедельный контроль уровня E_3 в крови, который позволяет выявить нарушения состояния плаценты и плода по его динамике (рис. 4.25). В литературе вопрос о диагностической роли E_3 при нарушении состояния плода освещен достаточно хорошо.

Установлена высокая информативность изменения содержания E_3 в диагностике таких патологических состояний плода, как гипоксия и внутриутробная гипотрофия. Прослеживается прямая зависимость между степенью снижения уровня E_3 в крови беременной и степенью тяжести состояния ребенка при рождении [Ларичева И. П., Витушко С. А., 1988]. Так, при снижении концентрации E_3 на 30—50% гипоксия плода наблюдалась в 50% случаев, гипотрофия — в 37%, перинатальная смертность составила 12,5%. При снижении концентрации E_3 более чем на 50%

гипотрофия плода наблюдалась у 78% новорожденных, а тяжелые нарушения развития — у 44%, перинатальная смертность составила 22,2%, т. е. была почти в 2 раза выше, чем в первой группе. Следовательно, снижение уровня E_3 в крови беременных более чем на 50% является показателем угрожающего состояния плода.

В диагностике нарушений состояния плода определенную роль играет величина суточной экскреции E_3 . Имеются многочисленные данные о снижении экскреции эстриола с мочой у беременных при III степени зрелости плаценты в сроки беременности до 30 нед [Maly Z. et al., 1987].

Вторым гормоном фетоплацентарной системы, продуцируемым с участием плода, является кортизол, содержание которого в сыворотке крови беременных подвержено большим колебаниям. В то же время удается проследить определенные тенденции в снижении продукции гормона при гипотрофии плода. Так, во II триместре беременности, особенно в сроки 23—26 нед, отмечается низкая концентрация кортизола (262,4 нмоль/л при норме свыше 500 нмоль/л в эти сроки беременности). Тенденция к снижению продукции гормона сохраняется до конца беременности.

Изучение содержания инсулина и С-пептида показало, что у $1/3$ беременных происходит активация функции поджелудочной железы, у остальных уровень этих гормонов находится в пределах нормальных колебаний. Высокие концентрации инсулина выявляют у беременных с нормальной и сниженной секрецией кортизола, несмотря на то что кортизол является контринсулярным гормоном.

Гормональные исследования, проведенные у беременных при внутриутробной гипотрофии плода, показали, что у них наблюдаются значительные изменения продукции гормонов не только фетоплацентарного комплекса, но и других желез внутренней секреции. Гормональные нарушения выявляют уже во II триместре беременности, а у некоторых женщин при угрозе ее прерывания и в I триместре, что свидетельствует о первичной плацентарной недостаточности при внутриутробной гипотрофии плода. Развивающиеся гормональные нарушения могут быть как первичными, так и вторичными, компенсаторными, возникающими в ответ на нарушение формирования плаценты и отставание в развитии эндокринной функции плода. Выявленный дисбаланс инсулярных и контринсулярных гормонов, по-видимому, приводит к нарушению трансплацентарного транспорта глюкозы и утилизации ее плодом. Последнее обусловлено снижением уровня инсулина в крови плодов с ЗВУР из-за уменьшения количества инсулинпродуцирующих β -клеток поджелудочной железы.

В оценке гормональной функции плаценты очень важен комплексный подход. Изменение концентрации одного гормона не всегда является признаком плацентарной недостаточности. Подтверждением ее служит повторное определение уменьшения

концентрации данного гормона или снижение уровня не менее двух гормонов фетоплацентарной системы. Эти критерии, а также полученные нормативные показатели концентрации гормонов в крови женщин на протяжении физиологически протекающей беременности легли в основу классификации степени выраженности плацентарной недостаточности [Ларичева И. П., 1984]. При I степени снижение уровня гормонов не превышает два стандартных отклонения, при II — уровень гормонов ниже двух стандартных отклонений. Нарушение корреляции между уровнями плодовых и плацентарных гормонов свидетельствует о дисфункции фетоплацентарной системы.

Результаты анализа диагностической значимости концентрации гормонов плаценты и фетоплацентарного комплекса свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования используемых в настоящее время тестов. В связи с этим разработан способ оценки состояния фетоплацентарной системы и резервных возможностей плода, который используют в клинической практике для выбора рационального метода ведения беременности при плацентарной недостаточности. С учетом закономерностей развития адаптационного процесса [Селье Г., 1960; Меерсон Г. Ф., 1981—1986] от первоначального повышения функциональной активности до его истощения у беременных выделено четыре типа гормональных реакций фетоплацентарного комплекса: нормальный тип, состояние напряжения, неустойчивости и истощения [Ларичева И. П., Витушко С. А., 1989]. С этой целью были использованы три наиболее информативных показателя: концентрация ПЛ, E_3 и кортизола. Оценку концентрации проводят не в абсолютных числах, а в процентах к нормальному уровню для каждого срока гестации.

При нормальной функции фетоплацентарной системы уровень ПЛ составляет $M \pm 20\% M$ (где M — среднее арифметическое значение нормы концентрации гормона для данного срока беременности), E_3 — $M \pm 50\% M$, кортизол — $M \pm 50\% M$. Анализ состояния ребенка при рождении и течения раннего неонатального периода показал, что нормальная функция фетоплацентарной системы свидетельствует об относительно устойчивой адаптации плода в течение неосложненной и осложненной беременности.

При реакции напряжения функции фетоплацентарной системы отмечается повышение уровня ПЛ по сравнению с нормой более чем на $20\% M$, E_3 и кортизола — более чем на $50\% M$. Реакция неустойчивости гормональной функции характеризуется повышением уровня в крови одного или двух гормонов и снижением других. При истощении функции фетоплацентарной системы концентрация ПЛ снижается более чем на $20\% M$, E_3 и кортизола — более чем на $50\% M$.

Напряжение, неустойчивость и истощение гормональной функции фетоплацентарной системы являются патологическими типами адаптации плода и свидетельствуют о разных этапах раз-

вития ранних доклинических нарушений его состояния. Исследование уровня гормонов в динамике позволяет своевременно решить вопрос о сроках и методах терапии и родоразрешения.

4.5. ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА И МЕТАБОЛИЗМА

В основе плацентарной недостаточности любой этиологии лежат нарушения плацентарного кровообращения, включая микроциркуляцию, и обменных процессов, которые тесно связаны между собой и нередко взаимообусловлены. Они сопровождаются изменениями кровотока не только в плаценте, но также в организме матери и плода [Савельева Г. М. и др., 1986; Уваров Ю. М., 1986, и др.]. Особенно выраженные изменения реологических и коагуляционных свойств крови наблюдаются при гестозах. Степень их выраженности зависит не только от тяжести гестоза, но и состояния плода. Изменения параметров гемостаза наиболее выражены у беременных с гестозом при наличии ЗВУР и внутриутробной гипотрофии плода [Новиков С. В., 1984].

Следует отметить, что микроциркуляторные нарушения обнаруживаются рано, еще до появления клинических признаков гестоза и развития плацентарной недостаточности. Ретроспективный анализ течения и исходов беременности показал, что уже с 14-й недели у беременных, у которых в последующем наблюдали нефропатию и ЗВУР плода, параметры гемостаза отличались от таковых у здоровых беременных. Выявлялось достоверное усиление агрегации эритроцитов (до $50,5 \pm 2,77\%$ опт. пл.), которое, по мнению Г. М. Савельевой и Г. Д. Дживелеговой (1986), было обусловлено относительно высоким содержанием фибриногена ($3,5 \pm 0,08$ г/л). При этом отмечалась тенденция к уменьшению количества тромбоцитов ($188,7 \pm 6,4 \cdot 10^9$ /л) с индивидуальными колебаниями от 150 до $256 \cdot 10^9$ /л. По мере развития беременности изменения этих параметров гемостаза прогрессировали и к моменту выявления ЗВУР плода к ним присоединились гемоконцентрация, увеличение вязкости крови (до $39,3 \pm 1,5$ опт. пл.) и предела ее текучести (до $0,07 \pm 0,01$ дин/см²). Практически у всех беременных с ЗВУР плода отмечались уменьшение количества тромбоцитов и повышение их агрегации.

Таким образом, изменения, выявленные у беременных при ЗВУР плода, отражают нарушения маточно-плацентарного кровотока и являются диагностическими критериями в ранние сроки гестации. Этими критериями являются повышение агрегации эритроцитов на фоне гиперфибриногемии, уменьшение количества тромбоцитов и повышение их агрегации.

Чрезвычайно важным в диагностике плацентарной недостаточности, сопровождающейся ЗВУР плода, является тест, предложенный В. Л. Гришиным и соавт. (1988). Он основан на выявлении различий в способности тромбоцитов к агрегации при взаимодействии с коллагеном. Как известно, ткани плаценты содержат большое количество коллагена. При деструктивных измене-

ниях в плаценте фрагменты структурного коллагена, попадая в кровоток, блокируют коллагеновые рецепторы на мембране тромбоцитов, что приводит к снижению их чувствительности к коллагену. В результате этого возникает снижение агрегации тромбоцитов периферической крови в ответ на добавление донорского коллагенового раствора соматически здоровых пациенток, что является специфичным признаком плацентарной недостаточности. Таким образом, исследование параметров гемостаза является дополнительным методом диагностики плацентарной недостаточности и ЗВУР плода.

В последнее время возросло внимание исследователей к изучению перекисного окисления липидов (ПОЛ) в системе мать — плацента — плод. Комплексное изучение процессов перекисного окисления липидов в материнской и пуповинной крови, плаценте, плодных оболочках и околоплодных водах в двух группах беременных с гестозами, родивших детей с низкой и нормальной массой тела, показало выраженное снижение концентрации малонового альдегида при ЗВУР плода в крови матери, пуповинной крови и в околоплодных водах [Бурлев В. А. и др., 1982].

Исследования ПОЛ и антиоксидантной активности сыворотки крови, проведенные в нашей клинике, подтвердили возможность использования этих параметров для диагностики нарушений функции плаценты, сопровождающихся ЗВУР плода [Куц И. Б., 1985—1988]. Так, у больных с нефропатией в отличие от женщин контрольной группы было выявлено достоверное увеличение интенсивности ПОЛ как в сыворотке крови, так и в эритроцитах при изменении структуры клеточных мембран эритроцитов и стабильном состоянии антиокислительной активности сыворотки крови. При сравнении результатов обследования беременных с легкой нефропатией и заболеванием средней тяжести, родивших детей с нормальной и низкой массой тела, обнаружены определенные различия. У всех беременных с тяжелой формой гестоза зависимости показателей ПОЛ от массы тела новорожденного не выявлено.

Более значительные изменения метаболизма происходили в клеточных элементах крови. В сыворотке крови выявлено увеличение концентрации малонового диальдегида (МДА) только при нефропатии средней тяжести ($89,5 \pm 3 \cdot 10^{-4}$ опт. пл. по сравнению с $69 \pm 4 \cdot 10^{-4}$ опт. пл. в норме). В эритроцитах беременных отмечаются существенные различия как в концентрации МДА, так и в уровне гидроперекисей, что отражается на обменных процессах на уровне мембран (табл. 4.11). В результате этого при нефропатии и ЗВУР плода изменяется также и структура клеточных мембран эритроцитов матерей, изучаемая с помощью определения микровязкости мембран по параметру S-упорядоченности. Антиокислительная активность сыворотки крови, определяемая по соотношению церулоплазмина и трансферина, при этом существенно не изменялась.

У беременных со ЗВУР плода, у которых не было нефропа-

Таблица 4.11

КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОДУКТОВ ПОЛ В ЭРИТРОЦИТАХ БЕРЕМЕННЫХ
ПРИ НЕФРОПАТИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОЯВЛЕНИЯ
ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Степень тяжести нефропатии	Концентрация гидроперокси- си, $\cdot 10^{-4}$ опт. пл.		Концентрация МДА, $\cdot 10^{-4}$ опт. пл.	
	ЗВУР плода	нормотрофия	ЗВУР плода	нормотрофия
Здоровые	—	283 \pm 14	—	110 \pm 4
Легкая	538 \pm 14	418 \pm 18	168 \pm 5	141 \pm 5
Средней тяжести	577 \pm 15	518 \pm 11	174 \pm 6	147 \pm 5

тии, все изучаемые параметры перекисного окисления липидов крови были близки к таковым у беременных с нефропатией средней тяжести в сочетании с ЗВУР плода.

По мнению некоторых исследователей, определенное значение в выявлении нарушений функциональной способности плаценты и прогнозировании постнатального развития новорожденных имеет определение активности ферментов в крови беременных. Анализ данных литературы и результатов собственных наблюдений свидетельствует о необходимости комплексного изучения активности ряда ферментов, поскольку исследования активности единичных ферментов в диагностике гипоксии и ЗВУР плода невелико. Так, по мнению J. Nabutani и соавт. (1975), при патологическом течении беременности и ЗВУР плода в каждом четвертом наблюдении выявляются существенные изменения активности термостабильной щелочной фосфатазы (ТЩФ), цистин-аминопептидазы, N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы и диаминоксидазы.

При изучении активности липазы, диастазы, аланин-амино-трансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), глюкозо-6-фосфатазы (Г-6-Ф) в крови, а также кислой и щелочной фосфатазы в сыворотке крови Д. Радоновым и соавт. (1974) у беременных с поздним токсикозом и ЗВУР плода было обнаружено повышение активности лишь ТЩФ. Считается, что ТЩФ является специфическим для плаценты ферментом. По мнению многих исследователей, с целью ранней диагностики дисфункции плаценты и нарушений функционального состояния плода необходимо определять активность ТЩФ в динамике. Оптимальными сроками для этого являются 20—36 нед беременности, анализы производят через 1—2 нед. Быстрое увеличение и последующее резкое снижение активности фермента при неосложненной беременности свидетельствует о дисфункции плаценты и является для плода прогностически неблагоприятным признаком.

При удовлетворительной функции плаценты активность ТЩФ составляет более 50% от общей фосфатазной активности. Если активность ТЩФ составляет менее 25%, то это свидетельст-

вует о тяжелой недостаточности плаценты и плохом прогнозе для плода [Василевская Л. Н., Голумб С. Б., 1977].

При диагностике нарушений функции плаценты в сыворотке крови определяют активность окситоциназы — энзима, инактивирующего окситоцин. Снижение активности этого энзима свидетельствует об ухудшении функции плаценты [Куанк Н., 1973]. Максимальная активность окситоциназы в 32 нед беременности составляет 6 ед., в родах — 7, 8 ед. Снижение ее до 4 ед. после 32 нед беременности указывает на значительное ухудшение состояния плода. Особенно низкая активность окситоциназы наблюдается при внутриутробной гибели плода.

Отмечается положительная корреляция между активностью окситоциназы и ТЩФ, однако более достоверные сведения о недостаточности функции плаценты можно получить при сопоставлении результатов определения активности ферментов и гормональных исследований.

С диагностической целью проводят также определение активности фосфокиназы, катепсинов, талуронидазы, β -глюкуронидазы и др., которая увеличивается во много раз при осложненном течении беременности и нарушении функции плаценты.

Изучение активности ферментов позволило выделить наиболее значимые для диагностики нарушений состояния плода. К ним относятся лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза и α -гидроксibuтиратдегидрогеназа [Федорова М. В. и др., 1989]. Результаты исследования активности каждого фермента в отдельности позволяют установить наличие страдания плода (подтвержденного результатами кардиомониторного наблюдения, доплерометрии) лишь в 50—55% наблюдений. Сопоставление параметров активности этих ферментов позволяет точно установить или отвергнуть гипоксию плода в 94% случаев. При этом для прогнозирования рождения ребенка без явлений гипоксии необходимо определить параметры всех трех ферментов, а для диагностики гипоксии достаточно провести исследование активности лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы.

В диагностике нарушений состояния плода при плацентарной недостаточности большую ценность представляет определение концентрации в крови беременной женщины α -фетопroteина (α -ФП), которая четко коррелирует со сроком гестации и массой плода. Изменение физиологического уровня α -ФП в процессе беременности как в сторону его повышения, так и в сторону снижения свидетельствует о нарушении состояния плода [Ларичева И. П. и др., 1987]. Детальный анализ течения беременности и ее исходов для плода, сопоставление уровня α -ФП со степенью зрелости и состоянием новорожденного позволили выделить характерные патологические состояния плода в зависимости от уровня специфического белка в сыворотке крови матери. При повышении его уровня наблюдаются дефекты развития нервной системы, почек, желудочно-кишечного тракта, антенатальная гибель плода, задержка созревания плода к данному сроку геста-

ции, при снижении — хромосомные аномалии у плода (болезнь Дауна, трисомии и др.), ЗВУР плода, переношенный плод.

Для дифференцированной оценки состояния плода имеет значение степень изменения уровня α -ФП. Значительное увеличение содержания α -ФП (более чем на 200%) отмечается при тяжелых аномалиях развития нервной системы, почек и желудочно-кишечного тракта плода. В связи с высокой информативностью этого показателя во многих странах определение концентрации α -ФП включено в программу скрининга беременных для своевременно выявления дефектов нервной трубки плода.

Менее значительное повышение уровня α -ФП — в пределах более двух стандартных отклонений — также является показателем патологического состояния плода, свидетельствует о задержке созревания плода к моменту родов и его незрелости. Низкий уровень α -ФП характеризует задержку развития плода и его гипотрофию. Умеренное снижение уровня α -ФП — на два стандартных отклонения — также является показателем хромосомных аномалий плода, особенно часто болезни Дауна. Значительное снижение уровня α -ФП — на 200% и более, а также его резкое повышение являются прогностически неблагоприятным тестом, свидетельствующим об угрозе антенатальной гибели плода или последующей гибели ребенка в раннем неонатальном периоде.

Из других специфических белков плаценты значение в диагностике плацентарной недостаточности имеет фетотическая активность α_1 -глобулина (ПП-12). Наиболее высокий его уровень в крови отмечается в 22—23 нед, к 32—33-й неделе он снижается в 2 $\frac{1}{2}$ раза. В околоплодных водах концентрация этого белка чрезвычайно велика по сравнению с таковой в сыворотке крови. Уменьшение концентрации ПП-12 в этих средах отражает степень нарушения фетоплацентарной системы [Rutanen E.-M. et al., 1982].

В диагностике плацентарной недостаточности определенную роль играет определение концентрации трофобластического β -гликопротеина (ТБГ). Это обусловлено тем, что его уровень в крови соответствует гестационному возрасту и в определенной мере коррелирует с массой плода и плаценты. При выраженной плацентарной недостаточности, сопровождающейся ЗВУР плода, выявляют значительное снижение концентрации ТБГ [Сотникова Л. Г. и др., 1983; Dagradi G., Pini P., 1981]. Уменьшение синтеза ТБГ наблюдается при нарушении плацентации и развития плаценты в I, II и III триместрах беременности. На этом основаны ранняя диагностика угрозы прерывания беременности, оценка эффективности ее лечения и прогноз развития плода при этой патологии. Значительное уменьшение концентрации ТБГ в крови выявляется при гестозах, при этом имеется прямая зависимость его уровня от степени тяжести и длительности течения гестоза. Следует отметить, что при плацентарной недостаточности, обусловленной иммунным конфликтом или сахарным диабетом при запоздалом созревании плаценты, отмечается увеличение продук-

ции ТБГ, которое коррелирует с тяжестью течения этих осложнений беременности [Сотникова Л. Г. и др., 1983; Роткина И. Е. и др., 1984].

При ЗВУР плода определенное диагностическое значение имеет содержание общего белка, аминокислот, креатинина, мочевины и других метаболитов в крови матери, что свидетельствует об общих изменениях в организме беременной в связи с отрицательным влиянием осложнений беременности на состояние плода. Так, уменьшение содержания общего белка в крови матери до 50 г/л и менее, а также снижение уровня лейцина, изолейцина и валина и компенсаторное увеличение концентрации заменимых аминокислот свидетельствуют о возможности развития плацентарной недостаточности. Однако было доказано, что синтез белков в организме плода не зависит от изменения содержания аминокислот в крови матери [Than G. et al., 1974]. Изменения концентрации аминокислот не всегда отражают степень изменений в плаценте. Не исключено, что снижение в крови беременных при тяжелой нефропатии концентраций таких аминокислот, как пролин, цистин, метионин, изолейцин и фенилаланин, в значительной степени обусловлено нарушениями метаболизма в организме матери.

Определенную роль в диагностике нарушений функции плаценты играет исследование околоплодных вод. Концентрация аминокислот в них при плацентарной недостаточности существенно не изменяется, хотя при ЗВУР плода определялось относительное увеличение концентрации глютаминовой кислоты от 0,176 до 0,215 мкм/мл и цистина от 0,045 до 0,066 мкм/мл по сравнению с этими показателями в контрольной группе соответственно 0,059—0,145 и 0,026—0,036 мкм/мл. В то время как в плазме крови плодов регистрируются стабильные концентрации аминокислот, в эритроцитах определяются следы аргинина и значи-

Таблица 4.12

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ И ОСТРОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА

Показатели метаболизма	Здоровый плод	Гипоксия плода	
		острая	хроническая
P_{CO_2} , кПа	$5,6 \pm 0,25$	$11,7 \pm 0,34$	$6,53 \pm 0,05$
pH	$7,06 \pm 0,01$	$6,76 \pm 0,07$	$7,03 \pm 0,02$
Концентрация, ммоль/л			
глюкозы	$1,5 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,12$
лактата	$1,6 \pm 0,13$	$2,51 \pm 0,6$	$1,88 \pm 0,56$
мочевины	$7,0 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,6$	$7,0 \pm 0,5$
калия	$4,45 \pm 0,1$	$5,26 \pm 0,31$	$5,31 \pm 0,07$
натрия	$131,9 \pm 1,8$	$124,7 \pm 4,9$	$136,7 \pm 2$
Осмотическая концентрация, мОсм/л	$231,0 \pm 3,2$	$250,0 \pm 8,4$	$236,0 \pm 5,2$

тельное снижение уровня серина (229—260 мкм/мл), изолейцина (0,048—0,065 мкм/мл), лейцина (0,075—0,091 мкм/мл), тирозина (0,044—0,082 мкм/мм) (в контрольной группе соответственно 0,277—0,470; 0,07—0,096; 0,114—0,149; 0,084—0,108 мкм/мл).

Диагностическое значение исследования амниотической жидкости для оценки состояния плода значительно выше по сравнению с исследованием крови беременных. КОС, содержание газов и другие показатели метаболизма околоплодных вод коррелируют с состоянием плода (табл. 4.12).

При выраженной кислородной недостаточности изменения метаболизма плода отражаются на составе околоплодных вод, при этом степень изменений параметров обмена веществ зависит от длительности гипоксии и выраженности компенсаторных механизмов в плаценте. Так, при хронической гипоксии плода КОС, концентрация молочной кислоты, мочевины и осмолярность околоплодных вод изменяются незначительно. О гипоксических изменениях в организме плода свидетельствуют снижение почти в 2 раза концентрации глюкозы и повышение уровня калия. При острой гипоксии у плода изменяются практически все параметры метаболизма, что свидетельствует о нарушении транспортной функции плаценты и газообмена в системе мать — плацента — плод.

При гипоксии плода независимо от ее природы в околоплодных водах отмечается высокая активность ферментов катаболизма гистицина. В норме она не превышает фоновых реакций: для гистидазы 1 ед., уроганиназы 3 ед. По данным S. V. Melanson и соавт. (1972), большую диагностическую ценность при определении плацентарной недостаточности имеет определение активности l-сериндегидрогеназы, l-манозидазы, l-фруктозидазы, кислой фосфатазы, l-галактозидазы в околоплодных водах. Таким образом, при плацентарной недостаточности глубокие изменения метаболизма наблюдаются не только у плода, но и в организме матери.

**ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
И СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННОГО**

Влияние на плод любых осложнений беременности, в том числе плацентарной недостаточности, прежде всего определяется состоянием ребенка при рождении и особенностями адаптации его в раннем неонатальном периоде. Основными показателями состояния ребенка при рождении являются оценка по шкале Апгар, характеризующей наличие или отсутствие острой асфиксии, параметры физического развития новорожденного, показатели кислотно-основного состояния (КОС) и уровня газов в пуповинной крови. В первые часы и дни жизни о течении раннего неонатального периода можно судить по характеру кривой массы тела, функциональному состоянию сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, функции внешнего дыхания и параметрам гомеостаза.

Острая плацентарная недостаточность приводит к острой гипоксии плода и асфиксии новорожденного, степень тяжести которой обусловлена величиной (размерами) пораженного участка плаценты и промежутком времени от начала нарушения плацентарного кровотока до родоразрешения. Исходом хронической плацентарной недостаточности является замедление роста и развития новорожденного (врожденная гипотрофия), а также хроническая внутриутробная гипоксия.

Поскольку первоначальные и наиболее ранние изменения в плаценте связаны с нарушением ее питательной функции, большое значение в определении влияния плацентарной недостаточности на новорожденного придают унификации оценки его физического развития. Согласно классификации болезней ВОЗ IX пересмотра, выделены две рубрики нарушения роста и развития плода: 1) «Замедление роста и недостаточность питания плода» (764-я рубрика) и 2) «Расстройства, связанные с удлинением срока беременности и большой массой тела при рождении» (766-я рубрика). Помимо этого, в соответствии с общепринятыми критериями [Дементьева Г. М., Короткая Е. В., 1980; Lubchenco L. O. et al., 1972; Dunn P. M., 1972, и др.] всех новорожденных в зависимости от внутриутробного роста (гестограмм) делят на девять групп (табл. 5.1). Первые три группы составляют доношенные, недоношенные и переносные дети, соответствующие гестационному сроку. В четвертую, пятую и шестую группы входят доношенные, недоношенные и переносные дети, слишком крупные для своего гестационного возраста. В седьмую, восьмую и девятую группу объединены доношенные, недоношенные и переносные дети, маленькие для данного срока беременности.

Таблица 5.1

ЧАСТОТА (В ПРОЦЕНТАХ) РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ СООТВЕТСТВИЯ ИХ МАССЫ ТЕЛА ГЕСТАЦИОННОМУ ВОЗРАСТУ

Распределение детей по массе и гестационному возрасту	Недоношенные	Доношенные	Переношенные
Соответствующие гестационному возрасту (между 10-й и 90-й перцентилей) — первая — третья группы	6,5	73,1	7
Большие для гестационного возраста (90-й перцентиль и выше) — четвертая — шестая группы	1,2	7	1
Маленькие для гестационного возраста (10-й перцентиль и ниже) — седьмая — девятая группы	0,6	3,3	0,2

В комплексной оценке развития ребенка большое значение имеет выявление степени зрелости новорожденного, характерной для определенного гестационного возраста. Степень зрелости определяют по совокупности внешних клинических и неврологических признаков, сведенных в таблицы, и подсчитывают по балльной системе [Дементьева Г. М., Кузнецова В. В., 1976; Dubovich L. et al., 1978].

С целью дифференцированной оценки соответствия массы и длины тела ребенка сроку гестации используют перцентильные таблицы и кривые [Ильин Б. Н., 1975; Дементьева Г. М., Кузнецова В. В., 1976]. Средняя норма располагается между 25-м, 50-м и 75-м перцентилем. Величины, имеющие значение ниже 25-го или выше 75-го перцентилей, считаются отклонениями от средней нормы. В зависимости от этого распределения состояние детей при рождении и течение раннего неонатального периода различны, в связи с чем необходим дифференцированный подход к выбору тактики ведения этого периода.

5.1. ГИПОТРОФИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Из различных форм нарушения физического развития новорожденных при плацентарной недостаточности чаще наблюдаются замедление роста («низкая масса» по отношению к гестационному возрасту, или «маленькие к сроку дети») и недостаточность питания плода (внутриутробная, или врожденная, гипотрофия). Не всегда удается провести четкое разграничение этих форм нарушения развития, нередко наблюдается их сочетание; внутриутробная гипотрофия выявляется и у детей, «маленьких к сроку».

В зависимости от отставания основных антропометрических параметров выделяют три степени задержки развития плодов. При I степени наблюдается уменьшение массы тела при неизменной (или умеренно сниженной) длине тела, при этом масса тела соответствует 25—11-перцентильной кривой, а отставание от гестационного возраста составляет около 2 нед. Задержка разви-

тия II и III степени характеризуется одновременным уменьшением массы и длины тела новорожденного: при II степени масса тела располагается между 10-м и 4-м перцентилями, при III степени — на 3-м перцентиле и ниже. У детей с внутриутробной гипотрофией II и особенно III степени наблюдаются различные сочетания диспропорций тела. Наиболее неблагоприятными для прогноза дальнейшего развития ребенка считаются следующие: относительно большая голова или очень маленькая грудная клетка по сравнению с другими частями тела; значительное уменьшение длины тела и окружности головы. По нашим данным, в популяции беременных внутриутробная гипотрофия I степени выявлена у 13,3% новорожденных, II степени — у 3% и III степени — у 1,1%.

Частота рождения детей с признаками нарушения роста и питания варьирует в небольших пределах и зависит в основном от фона, на котором развивалась беременность. Из осложнений беременности и экстрагенитальных заболеваний наибольшее влияние на частоту ЗВУР плода оказывают пиелонефрит, гипертоническая болезнь и предшествующие выкидыши. Частота ЗВУР и внутриутробной гипотрофии II—III степени у новорожденных составила соответственно 11,5% ($p < 0,002$), 9,5% ($p < 0,05$) и 7% ($p < 0,05$) по сравнению с 4,1% в популяции. Из патологии беременности значительно чаще развивается внутриутробная гипотрофия плода (в 22,2%, $p < 0,05$) при изосерологической несовместимости по резус- и АВ0-факторам крови. У женщин, у которых во время беременности возникали другие осложнения, частота ЗВУР плода существенно не отличалась от общепопуляционной. У новорожденных, родившихся у практически здоровых женщин, отсутствовали признаки внутриутробной гипотрофии II—III степени, в то же время частота внутриутробной гипотрофии I степени не отличалась от общепопуляционной и составила 13,3%.

Нами проведен анализ течения беременности у 255 женщин (из общей популяции), дети которых родились с признаками внутриутробной гипотрофии I степени (75,7%), II (17,6%) и III (6,7%) степени. Юные первородящие (до 19 лет) составили 8,6%, роженицы старше 35 лет — 6,7%; 13,7% женщин были маленького роста (ниже 155 см). Таким образом, возраст и рост матери влияют на частоту ЗВУР плода.

Следует отметить, что антенатальный период у всех новорожденных с внутриутробной гипотрофией III степени, у 98% с гипотрофией II степени и у 92% с гипотрофией I степени протекал на фоне осложненной беременности. Основной патологией была нефропатия или гестоз в сочетании с пиелонефритом, гипертонической болезнью и ожирением III степени. У матерей, родивших детей с гипотрофией III степени, нефропатия сочеталась с тремя и даже семью заболеваниями и осложнениями беременности. Состояние новорожденных при рождении и в первые дни жизни в большей мере определялось тяжестью нарушения внут-

Таблица 5.2
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ
ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОТРОФИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Признак	Степень тяжести гипотрофии		
	I	II	III
Масса и длина тела по перцентильям	25—11-й	10—4-й	3-й и ниже
Трофические нарушения	Умеренно-бледная кожа со сниженной эластичностью	Отчетливые: умеренно контурируются ребра, суставы Значительное: дряблые складки кожи на конечностях и шее	Значительные: отчетливо контурируются ребра, суставы Резкое: складки кожи на ягодицах, лице, вокруг сустава
Снижение тургора	Умеренное		
Функциональные расстройства центральной нервной системы	Умеренное повышение нервно-рефлекторной возбудимости	Повышение нервно-рефлекторной возбудимости: гипорефлексия, мышечная гипотония	выраженная гипорефлексия, мышечная дистония
Нарушения гомеостаза			
	Повышение уровня гематокрита, фибриногена, агрегатных свойств крови, уменьшение количества тромбоцитов, снижение уровня глюкозы и др.		

риутробного развития и питания, которые оценивали по общепринятым клинико-диагностическим критериям внутриутробной гипотрофии новорожденных (табл. 5.2).

Под нашим наблюдением находились 111 новорожденных с признаками внутриутробной гипотрофии различной степени тяжести: гипотрофия I степени выявлена у 30, II степени — у 23 и III степени — у 58 детей. Состояние при рождении у большинства детей удовлетворительное, однако обращает на себя внимание высокий процент (18) детей, имевших оценку по шкале Апгар 7 баллов. Число новорожденных, получивших оценку 6 баллов и ниже, составило 10%. Часть из них родились либо в состоянии легкой асфиксии (70%), либо с признаками медикаментозной депрессии при оперативном родоразрешении.

Течение раннего неонатального периода зависело от степени внутриутробной гипотрофии и гестационного возраста. У детей с признаками нарушения питания I степени ранний неонатальный период протекал без особенностей. Лишь у 2 из 30 новорожденных дольше, чем обычно, сохранялся дефицит массы тела, который не превысил 6% и был ликвидирован к моменту выписки из родильного дома.

У каждого третьего ребенка при гипотрофии II степени отмечались нарушения адаптации к внеутробной жизни, обусловленные его морфофункциональной незрелостью к сроку гестации

(у 6), нарушением мозгового кровообращения I—II степени (у 2) и гемолитической болезнью желтушно-анемической формы I степени тяжести. Все новорожденные в антенатальном периоде подверглись влиянию осложненной беременности (нефропатия, хронический пиелонефрит, угроза прерывания беременности, изосерологическая несовместимость с кровью матери), в связи с чем 10 новорожденных получали симптоматическую и инфузионную терапию.

Наибольшие отклонения в процессах адаптации выявлены у новорожденных при гипотрофии III степени. Нарушения роста и питания у них сочетались с признаками хронической гипоксии, морфофункциональной незрелостью и нарушением мозгового кровообращения II—III степени. У 5 новорожденных в первые часы и сутки жизни развился синдром дыхательных расстройств, который был купирован ко 2—3-м суткам. В этой группе были новорожденные, родившиеся в 36—41 нед беременности, при этом масса тела составляла 1200—1700 г и длина тела—41—44 см. Следует отметить асимметричность в их развитии: дефицит массы относительно роста, несоответствие роста окружности головки и груди. На 9—11-е сутки эти дети были переведены в отделение для новорожденных (второй этап выхаживания).

Клинические проявления нарушения состояния новорожденных при рождении и адаптации в раннем неонатальном периоде обусловлены особенностями гомеостаза. Параметры КОС в пуповинной крови существенно не отличаются от таковых у детей без признаков гипотрофии, однако наблюдается большая вариабельность этих величин. У каждого третьего ребенка имелся выраженный метаболический ацидоз: рН 7,28—7,12, ВЕ от —16 до —8 ммоль/л, P_{CO_2} 3,72—5,85 кПа. У нескольких детей параметры КОС свидетельствовали о наличии дыхательного алкалоза: рН 7,38 и 7,42, ВЕ до —4 и —7,2 ммоль/л, P_{CO_2} 3,19—3,72 кПа. Зависимости КОС от массы тела новорожденных не наблюдалось.

Нормализация КОС в первые дни жизни затягивалась у некоторых детей до 5 сут (табл. 5.3), а компенсация ацидоза происходила в основном респираторным путем (у большинства новорожденных P_{CO_2} на 5-е сутки жизни составляло 3,60—4,0 кПа). У всех детей наблюдалось значительное увеличение рН на 7-е сутки ($p < 0,05$). У ряда детей отмечался респираторный алкалоз (P_{CO_2} 2,66 кПа, рН 7,51, ВЕ —6,5 ммоль/л), хотя общее состояние их было удовлетворительным. Максимальная потеря массы тела на 5-е сутки составила 7 % от ее величины при рождении, однако в последующем была быстро восстановлена.

Эти изменения были связаны с особенностями кислородного режима организма новорожденных при внутриутробной гипотрофии. При сопоставлении P_{O_2} в капиллярной крови и тканевого P_{O_2} , которые определяли полярографическим способом,

Таблица 5.3

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОС КРОВИ
У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ГИПОТРОФИИ ($M \pm m$)

День жизни	P_{CO_2} , кПа	pH	BE, ммоль/л
1-й	$4,72 \pm 0,32$	$7,35 \pm 0,018$	$-5,48 \pm 1,05$
3-й	$4,89 \pm 0,18$	$7,35 \pm 0,01$	$-5,04 \pm 0,9$
5-й	$4,10 \pm 0,22$	$7,35 \pm 0,018$	$-7,45 \pm 0,51$
7-й	$4,35 \pm 0,29$	$7,40 \pm 0,01$	$-4,22 \pm 1,2$

выявлено нарушение утилизации кислорода тканями в отсутствие изменений капиллярно-тканевой диффузии [Быкова Г. Ф., 1984]. Оказалось, что, несмотря на нормальное P_{O_2} в капиллярной крови ($7,27 \pm 0,49$ кПа при $7,26 \pm 0,61$ кПа у здоровых), у большинства новорожденных при гипотрофии тканевое P_{O_2} было высоким ($10,8 \pm 0,93$ кПа при норме $8,8 \pm 1,03$ кПа; $p < 0,05$) и достигало у ряда детей 14,9 кПа. Как показали результаты функциональных проб (кислородной и ишемической), это обусловлено высокой скоростью транспорта кислорода, с одной стороны, и замедленным насыщением тканей кислородом — с другой, что было связано с изменениями функционального состояния клеточных мембран и системы гемостаза.

При нарушении внутриутробного развития, особенно в связи с гестозами у матери, наблюдаются глубокие изменения реологических и коагуляционных свойств крови. К ним относится значительное уменьшение количества тромбоцитов, которое было более чем в 2 раза ниже нормы при рождении и на протяжении первых дней жизни, особенно у новорожденных при гипотрофии II—III степени [Гаспарян Н. Д., 1984]. В первые 2 сут жизни ребенка отмечался высокий уровень фибриногена в крови, у ряда детей превышавший 2000 мг/л (при норме для пуповинной крови 1685 ± 127 мг/л, в 1-е сутки — 1430 ± 190 мг/л). Более чем в 2 раза были повышены структурная вязкость и предел текучести крови, которые сочетались с увеличением в $1\frac{1}{2}$ раза времени свертывания крови (у ряда новорожденных до 8,4—8,7 мин). Была несколько повышена агрегационная способность эритроцитов и тромбоцитов на фоне полицитемии (количество эритроцитов достигало $4,5-5,0 \cdot 10^{12}/л$), высокого уровня гемоглобина (свыше 200 г/л) и гематокрита (более 60%). По-видимому, склонность новорожденных с гипотрофией к развитию геморрагических осложнений (кефалогематомы, макро- и микрокровоизлияния) обусловлена наряду с изменениями в стенке сосудов особенностями системы гемостаза и микроциркуляции.

При внутриутробной гипотрофии плода существенно снижен уровень глюкозы в крови, особенно через 3 ч и на 2-е сутки после рождения. Гипогликемия у новорожденных связана не

только с истощением энергетических ресурсов в антенатальном периоде, но также и с повышенной реакцией на инсулин и высокой утилизацией глюкозы тканями. Наряду с этим при гипотрофии плода отмечается уменьшение чувствительности к глюкозе β -клеток поджелудочной железы и снижение их активности. Гипогликемия выражена в большей мере при гипотрофии III степени [Костенко А. Ю., 1987]. Так, через 3 ч после рождения концентрация глюкозы в крови у новорожденных с гипотрофией I степени составила $3,19 \pm 0,26$ ммоль/л, II степени — $2,37 \pm 0,22$ ммоль/л, III степени — $1,89 \pm 0,2$ ммоль/л (у здоровых новорожденных $4,64 \pm 0,19$ ммоль/л). Нарушениями углеводного обмена в определенной мере обусловлены изменения двигательной активности и мышечного тонуса, снижение и угнетение физиологических рефлексов, периодически возникающий тремор ручек и подбородка и др. У новорожденных при внутриутробной гипотрофии отмечались снижение уровня общего белка крови до $47,6 \pm 2,9$ г/л (в норме $56,3 \pm 2$ г/л) и диспротеинемия: уменьшение содержания α - и β -глобулинов при высоком уровне γ -глобулина. У этих детей отмечались также нарушения водно-электролитного баланса, проявляющиеся в большом количестве внеклеточной жидкости, которое было в $1\frac{1}{2}$ раза больше, чем у здоровых доношенных новорожденных [Н. Cassady, 1970]. Объем плазмы при рождении у этих детей более высокий — 52 мл/кг, чем у здорового новорожденного (43 мл/кг). К концу 1-х суток жизни этот показатель уменьшался до 45 мл/кг. Возможно, наличие гипопроteinемии у новорожденных с гипотрофией является одним из факторов, способствующих переходу жидкости в экстраваскулярное пространство. Нарушения электролитного баланса проявляются в снижении концентрации кальция (до 1,7 ммоль/л и ниже) и калия (до 3 ммоль/л) в плазме крови.

Следовательно, плацентарная недостаточность приводит не только к нарушению роста и развития плода, но и к глубоким изменениям обменных процессов у новорожденных, что необходимо учитывать при ведении раннего неонатального периода.

5.2. СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ХРОНИЧЕСКУЮ ВНУТРИУТРОБНУЮ ГИПОКСИЮ

Хроническая гипоксия плода, являясь следствием нарушения трансплацентарного газообмена, развивается не у каждой беременной при плацентарной недостаточности и зависит от стадии ее развития и характера изменений в плаценте. Нарушения снабжения плода кислородом обусловлены осложненным течением беременности, чаще всего поздним токсикозом и перенашиванием. Хроническая гипоксия нередко приводит к рождению детей в асфиксии и ante- и (или) интранатальной гибели плода, но в ряде случаев существенно не отражается на общем состоянии ребенка при рождении.

Таблица 5.4

ПАРАМЕТРЫ КОС И УРОВЕНЬ ЭЛЕКТРОЛИТОВ В ПЛАЗМЕ ПУПОВИННОЙ КРОВИ¹ ЗДОРОВЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ И ПЕРЕНЕСШИХ ХРОНИЧЕСКУЮ ГИПОКСИЮ (ОЦЕНКА ПО ШКАЛЕ АПГАР 8—10 БАЛЛОВ)

Параметр	Роды при нефропатии	Запоздалые роды	Неосложненные беременность и роды
pH	7,22±0,01	7,22±0,01	7,27±0,008
BE, ммоль/л	-13,0 ±0,62	-14,32±0,45	-11,6 ±0,32
Pco ₂ , кПа	4,59±0,19	4,24±0,13	4,42±0,09
Суммарная концентрация электролитов, ммоль/л:	282,5 ±4,7	283,5 ±5,7	286,5 ±3,0
натрия	150,7 ±2,1	152,1 ±2,6	153,2 ±1,5
калия	4,9 ±0,16	5,21±0,017	4,86±0,04
кальция	2,35±0,2	2,6 ±0,22	2,75±0,08
магния	0,68±0,02	0,92±0,05	0,67±0,02
хлоридов	110,5 ±1,5	110,4 ±2,3	110,8 ±1,22
бикарбонатов	13,4 ±0,74	12,28±0,39	14,2 ±0,21

¹ Кровь из пуповины взята до первого вдоха ребенка.

Как показали наши исследования, кислородная недостаточность приводит к характерным изменениям метаболизма, гемодинамики и микроциркуляции при рождении у каждого второго ребенка и нарушает процессы адаптации в первые дни жизни у 50—75 % детей [Федорова М. В., 1980; Федорова М. В., Калашникова Е. П., 1986].

Исследования метаболизма в системе мать—плод и у новорожденного свидетельствуют о неспецифичности реакции организма плода на острую и хроническую гипоксию (табл. 5.4).

Несмотря на удовлетворительное состояние детей при рождении (оценка по шкале Апгар 8—9 баллов), у них выявляется метаболический ацидоз, близкий к параметрам КОС у новорожденных, родившихся в легкой асфиксии: pH 7,16±0,01, BE—14,26±0,6 ммоль/л, Pco₂ 4,49±0,15 кПа. Ацидоз при хронической внутриутробной гипоксии развивается в результате перестройки обменных процессов в организме плода, о чем свидетельствует высокая концентрация лактата в пуповинной крови (в 1½ раза выше нормы), в крови матери и околоплодных водах. Это было особенно заметно при более длительной кислородной недостаточности, как, например, при нефропатии (табл. 5.5).

Увеличение концентрации молочной кислоты в пуповинной крови происходит за счет усиления гликолиза, о чем свидетельствует высокий показатель

$$K = \frac{\text{Содержание молочной кислоты}}{\text{Содержание пировиноградной кислоты}}$$

интенсивности этого процесса. При позднем токсикозе в процессе родов плод испытывает выраженную кислородную

Таблица 5.5

ПАРАМЕТРЫ МЕТАБОЛИЗМА В КРОВИ МАТЕРИ, ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОДАХ
И КРОВИ ПУПОВИНЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА (M±m)

Показатель метаболизма	Кровь матери			Кровь пуповины	
	нефропатия	запозда- лые роды	норма	нефропа- тия	запозда- лые роды
Концентрация, ммоль/л глюкозы	5,86±0,51	5,038± ±0,43	6,088± ±0,63	4,94± ±0,24	5,20± ±0,26
лактата	2,4 ±2,6	1,82± ±0,07	1,52± ±0,11	2,62± ±0,22	1,05± ±0,35
мочевины	4,28±0,17	3,88± ±0,36	4,0± ±0,32	4,63± ±0,35	3,64± ±0,23
Осмолярность, мОсм/л	308±4,0	331±4,0	315±6,3	323±3,2	328±5,4
Показатель метаболизма	Кровь пуповины	Околоплодные воды			
	норма	нефропатия	запоздаемые роды	норма	
Концентрация, ммоль/л глюкозы	4,38±0,26	0,88±0,2	0,58±0,11	1,16±0,31	
лактата	1,77±0,14	2,56±0,57	2,08±0,39	1,78±0,14	
мочевины	3,8 ±0,22	6,01±0,41	5,4 ±0,33	6,89±0,56	
Осмолярность, мОсм/л	284±4,9	290±5,3	296±4,3	231±3,2	

недостаточность (избыток молочной кислоты), составляющую 1,2 ммоль/л, — в 2 раза большую, чем при неосложненном течении беременности. В противоположность этому при перенесенной беременности под влиянием кислородной недостаточности не наступает подобной активации гликолиза и отсутствует избыток молочной кислоты.

Отсутствие повышения уровня лактата в крови матери и околоплодных водах, а также изменений концентраций мочевины и электролитов в системе мать — плод указывает на развитие процессов компенсации, обеспечивающих хорошее выведение продуктов метаболизма из организма плода. В то же время о напряжении компенсаторно-адаптационных механизмов свидетельствует возникновение гиперосмолярности не только в пуповинной крови, но и в околоплодных водах.

Сравнительное изучение параметров гомеостаза у новорожденных при кесаревом сечении и самопроизвольных родах позволило установить влияние родового акта на метаболизм плода и состояние компенсаторных механизмов при плацентарной недостаточности (табл. 5.6).

Как следует из данных, приведенных в табл. 5.6, практически отсутствуют различия в параметрах КОС у новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения и находившихся в

Таблица 5.6

ПАРАМЕТРЫ КОС ПУПОВИННОЙ КРОВИ
ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОЗДНИХ ТОКСИКОЗАХ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

Течение беременности	Самопроизвольные воды		
	P_{CO_2} , кПа	pH	BE, ммоль/л
Неосложненное	$4,43 \pm 0,09$	$7,27 \pm 0,008$	$-11,56 \pm 0,32$
Осложненное поздним токсикозом и перенашиванием	$4,43 \pm 0,11$	$7,22 \pm 0,008$	$-13,65 \pm 0,30$
p	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
Течение беременности	Кесарево сечение		
	P_{CO_2} , кПа	pH	BE, ммоль/л
Неосложненное	$5,54 \pm 0,27$	$7,30 \pm 0,02$	$-6,06 \pm 0,92$
Осложненное поздним токсикозом и перенашиванием	$4,63 \pm 0,36$	$7,28 \pm 0,02$	$-9,2 \pm 0,96$
p	$<0,05$	$>0,05$	$<0,05$

состоянии хронической гипоксии, и здоровых детей. В то же время при патологическом течении беременности роды оказывают выраженное влияние на плод. Подтверждением этого служат результаты исследований, проведенных Г. М. Савельевой и соавт. (1977), в которых были сопоставлены показатели КОС крови плода, полученной из подлежащей части по Залингу, с результатами кардиомониторного наблюдения. Так, если в начале I периода родов у $\frac{1}{4}$ плодов были выявлены сочетанные изменения сердечной деятельности и КОС, то в конце I периода родов они наблюдались уже у $\frac{1}{3}$ плодов. При рождении изменения показателей КОС крови (pH и BE) отмечались у половины новорожденных, на которые оказали влияние осложнения беременности.

Плацентарная недостаточность приводит к изменению гомеостаза плода и новорожденного, и для поддержания обменных процессов на достаточном уровне включаются все необходимые механизмы (усиление анаэробных процессов, усиленный чресплацентарный транспорт кислорода и др.). Нами выявлена зависимость изменений метаболизма в организме плода от степени кислородной недостаточности путем определения снабжения тканей плода и новорожденного кислородом (табл. 5.7).

Как видно из данных, представленных в табл. 5.7, в крови роженниц и плодов при нефропатии P_{O_2} было значительно ($p < 0,05$) выше, чем в группах, где наблюдались неосложнен-

Таблица 5.7

ПОКАЗАТЕЛИ P_{O_2} (В КИЛОПАСКАЛЯХ) В КРОВИ МАТЕРИ, ПЛОДА
И ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОДАХ В МОМЕНТ РОЖДЕНИЯ РЕБЕНКА ($M \pm m$)

Группа наблюдений	Кровь		Околоплодные воды
	матери (капиллярная)	плода (пуповинная)	
Неосложненные беремен- ность и роды	7,93±1,14	5,3 ±0,15	12,14±0,50
Запоздалые роды	8,6 ±0,81	5,0 ±0,29	11,67±0,81
Роды при нефропатии	9,67±1,43	6,32±0,32	9,40±0,72

ные и запоздалые роды. В то же время P_{O_2} в околоплодных водах было низким. Это еще раз свидетельствует о наличии компенсаторного механизма усиленного снабжения организма плода кислородом, что подтверждается отсутствием в пуповинной крови гиперкапнии.

В то же время при изучении тканевого P_{O_2} в коже предлежащей части плода и у рожениц были выявлены разнонаправленные изменения этого показателя в процессе родов при хронической внутриутробной гипоксии плода [Курцер М. А., 1982; Лакомова Е. М., 1985]: низкие величины тканевого P_{O_2} у плода и высокие у рожениц, что было особенно выражено при нефропатии. Сочетание высоких показателей P_{O_2} в крови рожениц и плодов при низком тканевом напряжении кислорода свидетельствует о тканевой гипоксии, которая в большей степени выражена у плода. Высокое напряжение кислорода в крови матери и плода при нефропатии, являющееся одной из компенсаторно-приспособительных реакций системы мать—плод, обеспечивается как за счет трансплацентарного транспорта кислорода из организма матери, так и в результате параплацентарного пути снабжения плода кислородом. Однако, несмотря на это, плод при позднем токсикозе испытывает тканевую гипоксию, которая у ряда плодов наступает уже в начале I периода родов, а у большинства — к концу родов.

Несмотря на выраженный ацидоз при рождении, в целом показатели КОС капиллярной крови и тканевого P_{O_2} в первые дни жизни у новорожденных, перенесших в антенатальный период гипоксию, не отличаются от таковых у здоровых новорожденных. Однако индивидуальный анализ результатов исследования показал неустойчивость системы гомеостаза. Изменения КОС крови могут проявляться в виде ацидоза, а иногда — алкалоза метаболического или респираторно-метаболического характера. У каждого третьего ребенка, перенесшего хроническую гипоксию, тканевое P_{O_2} находилось ниже границы нормы (менее 5,33 кПа). В то же время у новорожденных сохраняется тканевая гипоксия, что выявляют путем

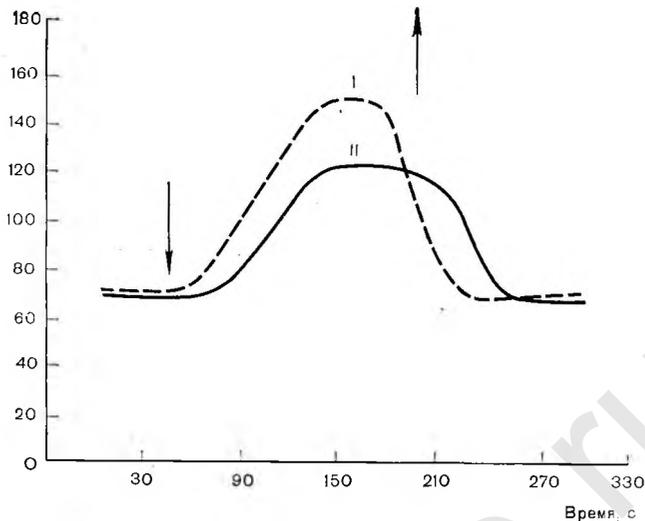


Рис. 5.1. Динамика тканевого P_{O_2} при кислородной пробе у здорового новорожденного (I) и перенесшего хроническую гипоксию (II).

проведения функциональных проб в процессе исследования тканевого P_{O_2} [Федорова М. В. и др., 1988].

При проведении кислородной пробы выявлены различия реакции тканей на ингаляцию 60 % кислородно-воздушной смеси у здоровых детей и новорожденных, перенесших хроническую гипоксию. Процент насыщения тканей кислородом при типоксии плода существенно выше (230 %), чем у здоровых детей, что свидетельствует о кислородной задолженности тканей и высокой потребности организма новорожденного в кислороде.

Необходимо отметить, что ткани ребенка быстрее и значительно интенсивнее насыщаются кислородом, он также более активно утилизируется тканями. Об этом свидетельствуют непродолжительное время удержания максимального напряжения кислорода в тканях, быстрое и крутое падение его до исходного уровня (рис. 5.1).

Еще более информативной является ишемическая проба (рис. 5.2). У здоровых новорожденных снижение тканевого P_{O_2} при создании ишемии имеет характер изогнутой кривой, а при хронической гипоксии приближается к прямой линии. Угол падения, или угол утилизации кислорода, в момент максимальной ишемии у всех детей больше, чем у здоровых новорожденных, в среднем в 1,5 раза. Постепенное снижение P_{O_2} , наблюдающееся в контрольной группе, свидетельствует о торможении процесса утилизации кислорода, который является компенсаторно-приспособительным механизмом тканей в ответ

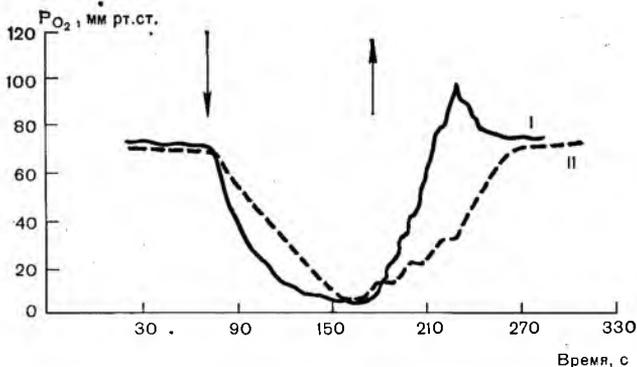


Рис. 5.2. Динамика тканевого P_{O_2} при проведении ишемической пробы у здорового новорожденного (I) и перенесшего хроническую гипоксию (II).

на прекращение доставки кислорода. У новорожденных, находящихся в постгипоксическом состоянии, эти процессы нарушены.

После прекращения ишемии у здоровых новорожденных сравнительно быстро и с постоянной скоростью происходит восстановление исходного уровня P_{O_2} . После перенесенной хронической гипоксии время восстановления P_{O_2} до исходного уровня в 1,6 раза превышает контрольный уровень, и у большинства детей наблюдается ступенчатый подъем кривой, что может косвенно свидетельствовать о нарушении и микроциркуляции.

Ответной реакцией на нарушение газообмена и кислородную недостаточность являются изменения коагуляционных и реологических свойств крови [Савельева Г. М. и др., 1979; Дживелегова Г. Д. и др., 1983]. Это прежде всего касается агрегационных свойств крови. У плодов и новорожденных агрегационная способность эритроцитов в $1\frac{1}{2}$ раза выше. Агрегационная активность тромбоцитов является наиболее чувствительным тестом на кислородную недостаточность.

У плодов и новорожденных отмечается большее количество фибриногена в крови, увеличивающееся в течение первых дней жизни, значительно повышена вязкость и текучесть крови. Эти изменения коагуляционных свойств крови сопровождаются выраженной гемоконцентрацией (рис. 5.3). Меняется соотношение плазмы и эритроцитов. По нашим данным, величина гематокрита (Ht) при рождении составляла $62,5 \pm 2,2\%$ (норма $55,6 \pm 1,6\%$) и у половины новорожденных варьировала от 67 до 74%. Особенно высокие цифры гематокрита характерны для перенесших детей. Некоторое снижение величины гематокрита на 3-е сутки совпадало по времени с максимальным снижением массы тела, что, по-видимому, связано с экономией жидкости в организме. В последующие сутки наблюдалась об-

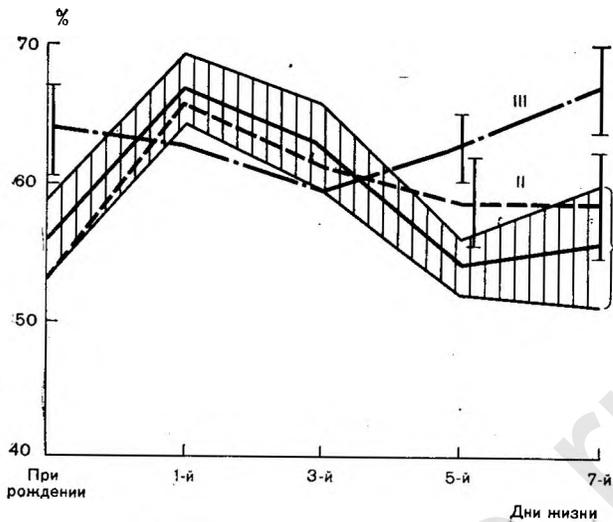


Рис. 5.3. Динамика гематокрита в первые дни жизни у здоровых новорожденных (I) и перенесших хроническую гипоксию при гестозах (II) и перенашивании (III).

шая для всех новорожденных тенденция к сгущению крови, особенно выраженная в 5-й и 7-й дни жизни. Сгущение крови и увеличение объема эритроцитов относительно объема плазмы являются компенсаторными реакциями в ответ на кислородную недостаточность. В то же время в результате этого затрудняются обменные процессы в тканях организма на уровне микроциркуляторного русла. Наряду с этим хроническая гипоксия приводит к снижению общего объема циркулирующей крови (ОЦК) до $65,5 \pm 2,2$ мл/кг (в норме 100 мл/кг), что сопровождается выраженными нарушениями гемодинамики.

Регуляция гомеостаза у новорожденных, подвергшихся влиянию патологии беременности, осуществляется, так же как и у здоровых новорожденных, респираторным путем, но в большей степени за счет кислотовыделительной функции почек (рис. 5.4). Несмотря на более высокие показатели рН мочи (от 6,2 до 7,5), в течение первой недели жизни (кроме 1-х суток) титрационная кислотность мочи (ТКМ) у них выше, чем у здоровых новорожденных. При поздних токсикозах также отмечается закономерность в выведении титруемых кислот: резкое увеличение на 3-е сутки с последующим постепенным уменьшением. У перенесших новорожденных наблюдается постепенное и значительное нарастание ТКМ. Вероятно, почки у них работают с большим напряжением. Несмотря на это, на 7-е сутки жизни у некоторых детей в крови может возникнуть субкомпенсированный ацидоз. У новорожденных, извлеченных

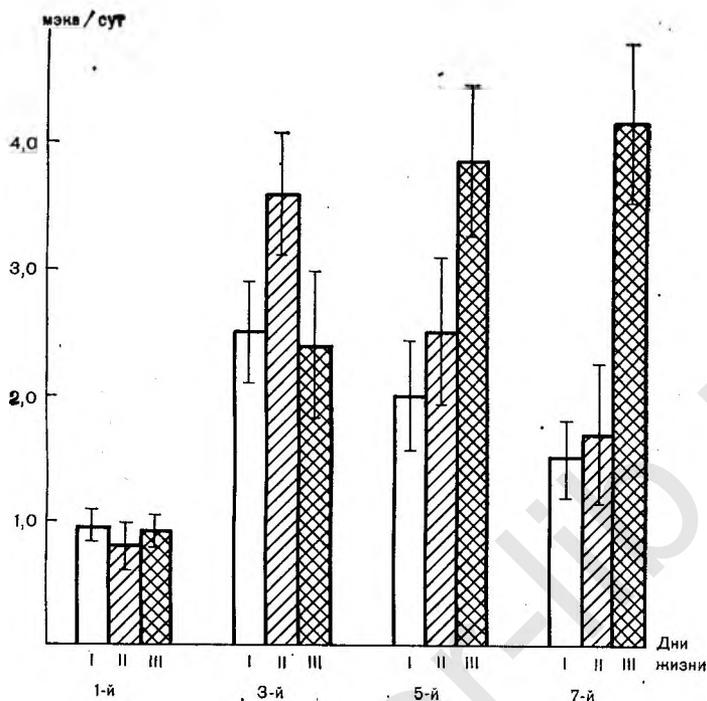


Рис. 5.4. Титрационная кислотность мочи в первые дни жизни здоровых новорожденных и перенесших хроническую гипоксию.
I — доношенные; II — при гестозах; III — переношенные.

путем кесарева сечения, показатели КОС крови несколько выше в 1-е сутки жизни. У них чаще выявляется гиперкапния, что свидетельствует о высокой частоте респираторных расстройств.

Клиническую картину в раннем неонатальном периоде во многом определяют функция почек и состояние водно-электролитного обмена. Эти показатели характеризуют специфическую отведенную реакцию на длительную кислородную недостаточность, обусловленную осложнениями беременности. При поздних токсикозах беременных диурез у новорожденных нарастает на 3-и сутки, а в последующие дни количество выделенной мочи значительно уменьшается. По-видимому, это отражает общую тенденцию к задержке жидкости и натрия (Na^+) в организме детей. Кроме того, у этих новорожденных отмечается выраженная вариабельность уровня калия (K^+) в плазме с развитием гипокалиемии или гиперкалиемии (рис. 5.5).

Спецификой водно-электролитного обмена у переношенных новорожденных является дефицит жидкости на фоне гемоконцентрации, высокого уровня в крови Na^+ и K^+ и, что особенно

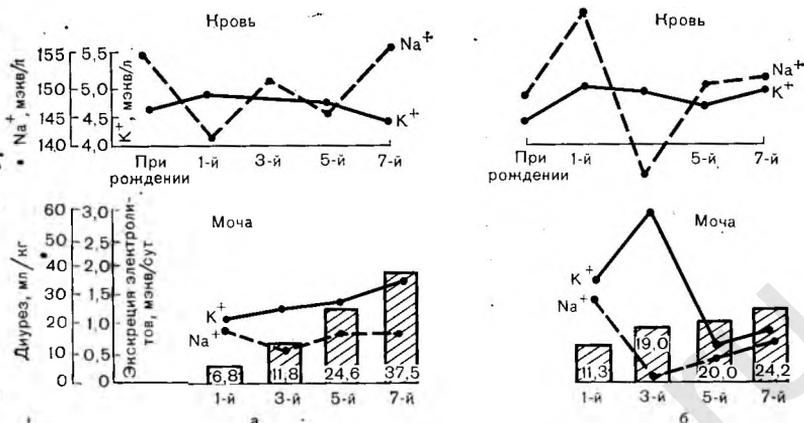


Рис. 5.5. Показатели водно-электролитного обмена в первые дни жизни у здоровых новорожденных (а) и рожденных от матерей с нефропатией (б). Здесь и на рис. 59 по оси абсцисс — дни жизни.

важно, Ca^{2+} . Нами выявлена возможность развития у этих детей в первые 3 дня внутриклеточного алкалоза, а на 7-е сутки ацидоза в результате нарушения соотношения K^+ и Na^+ в эритроцитах [Федорова М. В., 1979]. У некоторых новорожденных выявляют гиперкальциемию. У переносенных новорожденных диурез в течение 1-й недели жизни высокий, что при минимальной экскреции Na^+ свидетельствует о глубоких расстройствах метаболизма (рис. 5.6). Этим же обусловлено и сгущение крови (высокий гематокрит) и умножение ОЦК, а также на-

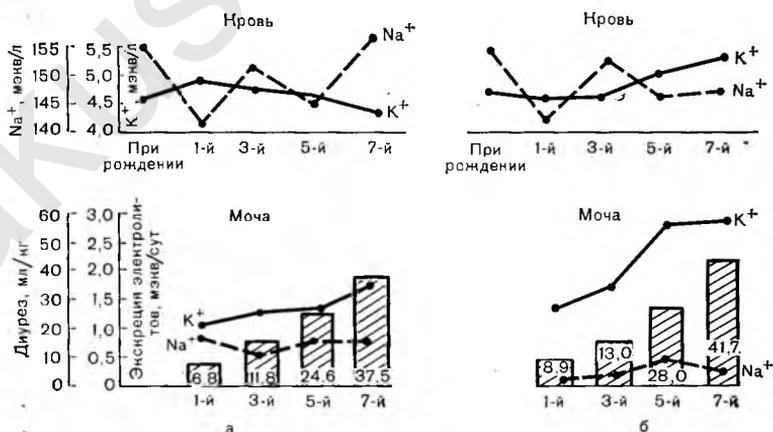


Рис. 5.6. Показатели водно-электролитного обмена в первые дни жизни доношенных (а) и переносенных (б) новорожденных.

растающая в 1-ю неделю жизни сухость кожных покровов и гипотрофия подкожной жировой клетчатки.

Параметры углеводного обмена различны в зависимости от патологии беременности. У большинства новорожденных, подвергшихся влиянию поздних токсикозов в 1-е сутки жизни (через 12—20 ч после рождения), наблюдается выраженное снижение уровня глюкозы ($2,08 \pm 0,12$ ммоль/л). Возможно, оно связано с повышением у новорожденных, перенесших длительное кислородное голодание, активности ферментов [Елизарова И. П., 1971] или с уменьшением энергетических запасов, в частности запасов гликогена в печени, а также отсутствием способности выделять адреналин в ответ на развитие гипогликемии [Керпель-Фрониус Э., 1975]. Несмотря на гипогликемию, у этих новорожденных уровень лактата в крови невысокий, активации процессов гликолиза не наблюдается. С началом кормления содержание глюкозы в крови на 3-и сутки повышается до $2,34 \pm 0,34$, достигая уровня у здоровых новорожденных ($3,15 \pm 0,52$ — $2,39 \pm 0,46$ ммоль/л) на 5-е и 7-е сутки. Однако у ряда детей к 7-м суткам жизни вновь резко снижается уровень глюкозы в крови до $1,1$ ммоль/л, при этом ни у одного ребенка концентрация глюкозы не превышает $3,3$ ммоль/л. Следовательно, в этих случаях можно говорить о неустойчивости гликемии, характерной для новорожденных при поздних токсикозах, и тенденции к гипогликемии. В отличие от здоровых новорожденных у этих детей содержание гликемии клинически проявляется в виде нарушения адаптационных реакций уже в первые дни жизни.

У большинства перенесенных новорожденных по сравнению с доношенными концентрация глюкозы постоянно удерживается на высоком уровне: $3,64 \pm 0,47$; $3,73 \pm 0,37$; $3,45 \pm 0,3$; $3,45 \pm 0,58$ ммоль/л соответственно в 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки. У некоторых таких новорожденных уровень глюкозы достигает $5,5$ — $8,8$ ммоль/л и не бывает ниже $1,82$ ммоль/л. Сопоставляя уровень гликемии с показателями КОС и газов крови, можно предположить, что у этих новорожденных нарушается тканевое дыхание и недостаточно усваивается глюкоза.

Одним из показателей влияния хронической внутриутробной гипоксии и метаболической адаптации на развитие плодов, является масса тела новорожденных (табл. 5.8).

Масса тела и массо-ростовой показатель у новорожденных, у матерей которых развился поздний токсикоз беременных, были значительно ниже, чем у перенесенных детей и новорожденных от матерей с физиологически протекавшей беременностью.

При тщательном анализе динамики уменьшения массы тела новорожденных выявлены характерные типы кривых, которые наблюдаются у детей, родившихся у женщин, с патологически протекающей беременностью (рис. 5.7). Первые два типа кривых носят физиологический характер (максимальное

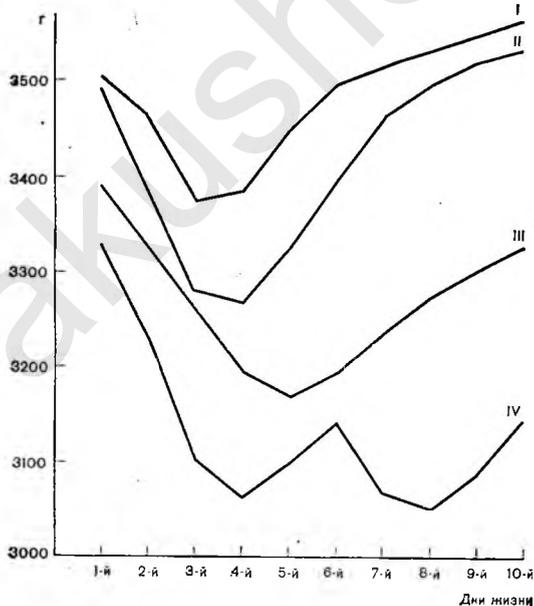
Таблица 5.8

МАССА ТЕЛА И МАССО-РОСТОВОЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ПРИ РОЖДЕНИИ
У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ХРОНИЧЕСКУЮ ГИПОКСИЮ ($M \pm m$)

Патология беременности	Масса тела, г		М/Р	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки
Поздние токсикозы	3351 ± 83	3177 ± 121	$64,4 \pm 1,7$	$63,4 \pm 2,1$
Перенашивание	3985 ± 90	3630 ± 134	$75,4 \pm 1,4$	$70,6 \pm 1,9$
Р	$<0,05$	$<0,05$	$<0,001$	$<0,05$

уменьшение массы тела до 6 %). Они наблюдались у 58 % перенесенных новорожденных и у 52,5 % детей, подвергшихся влиянию поздних токсикозов, причем почти у $1/4$ из них в первые 3 сут жизни отмечались выраженные отеки конечностей, пастозность лица и передней брюшной стенки. В первые 2 дня жизни масса тела у этих детей не уменьшалась, максимальное уменьшение у них в среднем составило $3,47 \pm 0,14$ %, восстановление массы проходило медленно.

Третий тип кривой наблюдался у 28,5 % детей от матерей с поздним токсикозом и у 26 % перенесенных новорожденных. Максимальное уменьшение массы тела у них происходило на 5—6-е сутки жизни и превышало 6 % от исходного уровня, достигая у некоторых детей 10 %. Восстановление массы тела было замедленным. Четвертый тип кривой характеризуется



значительным максимальным уменьшением массы (свыше 6 %) с повторными ее снижениями. Этот тип наблюдался у 19 % детей, у матерей которых был поздний токсикоз беременных и у 11 % перенесенных новорожденных, извлеченных при операции кесарева сечения, кривая умень-

Рис. 5.7. Динамика массы тела новорожденных, перенесших хроническую гипоксию.

I, II — физиологическая убыль массы; III, IV — патологическая убыль массы.

шения массы тела имела убывающий характер. Это свидетельствует о том, что период адаптации у них был более длительным и протекал атипично.

Общее состояние новорожденных, перенесших хроническую гипоксию, не всегда адекватно степени выраженности метаболических и гемодинамических нарушений. Это прежде всего выявляется при сравнении оценки новорожденных по шкале Апгар с величинами рН пуповинной крови (рис. 5.8). Установлено, что у $\frac{1}{3}$ новорожденных, родившихся в удовлетворительном состоянии, рН крови был ниже 7,2 (ацидоз).

Следует отметить, что у 15,8 % детей от матерей с поздними токсикозами и у 4,5 % перенесенных новорожденных была выявлена преходящая неврологическая симптоматика (возбуждение, нарушение сна, тремор рук, нистагм, мышечная дистония). У каждого третьего ребенка при поздних токсикозах матери отмечены отеки, а у перенесенных детей — экзикоз.

Кислородная недостаточность при рождении, тканевая гипоксия, расстройств метаболизма и гемодинамики в раннем неонатальном периоде отражаются на состоянии сердечной деятельности новорожденных, особенно в первые 2 дня жизни: возникают брадикардия, более выраженная у перенесенных детей, и нарушения ритма сердечной деятельности.

Наши исследования показали, что у $\frac{1}{3}$ новорожденных в течение 1-й недели жизни на ЭКГ выявляются нарушения предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости, в грудных отведениях — смещение интервала S—T вниз от изоэлектрической линии и наличие отрицательного зубца T, являющиеся отражением гипоксического поражения миокарда [Федорова М. В. и др., 1978; Савельева Г. М. и др., 1981]. Степень выраженности этих изменений зависит от тяжести позднего токсикоза и длительности перенашивания беременности.

Умеренная брадикардия выявлена у каждого третьего ребенка, а у детей, матери которых перенесли тяжелую и длительную нефропатию, отмечено значительное урежение частоты сердечбиений. Следует подчеркнуть, что выраженность брадикардии была прямо пропорциональна степени ацидоза, гиперкалиемии и гипермагниемии. У некоторых новорожденных был выявлен респираторно-метаболический алкалоз, который сопровождался тахикардией. У перенесенных новорожденных следует отметить более выраженную брадикардию в 1-е сутки жизни. Это нарушение можно объяснить более выраженным метаболическим ацидозом и гиперкалиемией, чем у новорожденных, перенесших влияние нефропатии. Изменения ритма сердечной деятельности у перенесенных детей существенно не отличаются от такового у детей, матери которых перенесли нефропатию. Для ЭКГ перенесенного ребенка характерны большая длительность и высокий вольтаж комплекса QRS, что, по-видимому, связано с несколько большими размерами сердца у этих новорожденных. Нельзя исключить также влия-

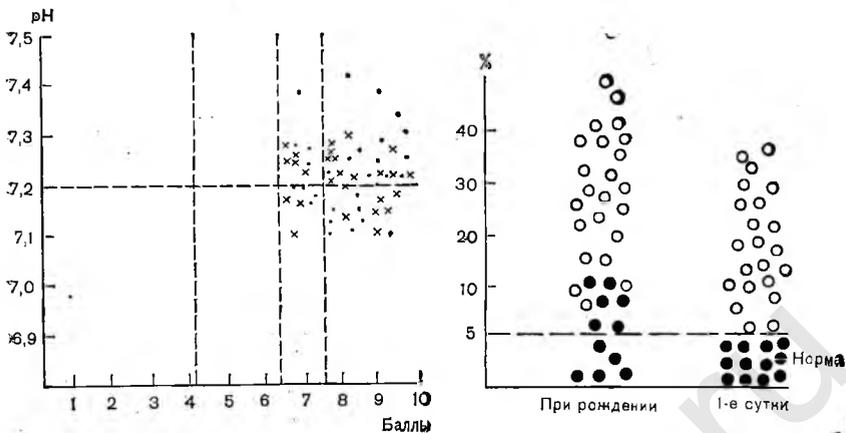


Рис. 5.8. Сопоставление оценки новорожденного по шкале Апгар с величиной рН крови из вены пуповины. Точки — гестоз, крестики — перенашивание.

Рис. 5.9. Агрегационная активность тромбоцитов у новорожденных с нарушением мозгового кровообращения II—III степени. Светлые кружочки — без кровоизлияния; черные — с кровоизлиянием.

ния на сократительную деятельность миокарда гипернатриемии, наблюдавшейся у детей этой группы и невысокого содержания магния в плазме крови. Преимущественное нарушение предсердно-желудочковой проводимости было, по-видимому, обусловлено высокой чувствительностью клеток предсердно-желудочкового узла к повышенному содержанию калия.

Таким образом, все описанные выше изменения в течении раннего неонатального периода отмечены у 75 % детей, перенесших влияние поздних токсикозов, и у 50 % перенесших новорожденных. Проявлением влияния поздних токсикозов служат гипогликемия, задержка жидкости и Na^+ в организме. У перенесших новорожденных в большей мере выражены адаптационные способности, поэтому изменения в течении раннего неонатального периода наблюдаются лишь у половины новорожденных. Характерным признаком хронической гипоксии у этих детей является дефицит воды и гиперкалиемия.

У всех новорожденных, перенесших хроническую гипоксию, отмечаются брадикардия в 1-е сутки жизни, нарушения предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости, изменения сегмента *ST* и зубца *T* в грудных отведениях. У перенесших новорожденных больше выражена брадикардия, а у детей, перенесших влияние тяжелых форм позднего токсикоза беременных, в большей степени нарушается внутрижелудочковая проводимость. Особенности сердечной деятельности связаны с различным характером метаболизма у этих двух групп новорожденных, особенно балансом натрия и магния, а также

уровнем гликемии. Подобные изменения в организме плода и новорожденного возникают и при других осложнениях беременности, которые приводят к преждевременному и (или) диссоциированному созреванию плаценты и нарушению ее функции.

Иные проявления хронической гипоксии наблюдаются при плацентарной недостаточности, обусловленной задержкой созревания плаценты. Они отмечаются при сахарном диабете и изосерологической несовместимости крови матери и плода. Наряду с выраженной гипоксемией, тканевой гипоксией и метаболическим ацидозом у плодов и новорожденных этой группы наблюдаются выраженные нарушения гемодинамики и обменных процессов. При сахарном диабете у матери это обусловлено, помимо нарушений в созревании плаценты, глубокими гормональными и обменными расстройствами, а также тканевой гипоксией. К ее возникновению при декомпенсированном сахарном диабете приводят нарушения кислородно-транспортной системы крови в связи с повышенным содержанием гликолизированного гемоглобина и изменением мембран эритроцитов [Галенок В. А., Диккер В. Е., 1985]. В то же время большая часть кислорода расходуется на утилизацию глюкозы, концентрация которой в крови беременных при этих состояниях повышена. В ответ на тканевую гипоксию матери, а также на нарушение трансплацентарного транспорта в организме плода развивается хроническая кислородная недостаточность. В крови пуповины при этом выявляют высокое содержание лактата и гиперкалиемию, развивается метаболический ацидоз. На кислородный гемостаз новорожденного в первые часы и дни жизни влияет меняющийся уровень гликемии.

При рождении и в течение 1-го часа жизни в крови новорожденного выявляют высокий уровень глюкозы. Через 1 ч наблюдается резкое уменьшение содержания глюкозы в крови, которое к 3-му часу жизни составляет менее половины исходного уровня [Второва В. Г., Савченко Т. Н., 1974]. Гипогликемия у новорожденных при сахарном диабете матери возникает на почве гиперинсулинизма и недостатка Г-6-Ф.

Состояние липидного обмена при сахарном диабете также изменено. Имеются указания на высокий уровень липидов в крови новорожденных от матерей с сахарным диабетом, однако в последующие часы жизни повышение уровня незэстерифицированных жирных кислот происходит медленнее, чем у здоровых детей [Грязнова И. М., Второва В. Г., 1985]. Медленная мобилизация жира как энергетического материала связана с гиперинсулинизмом в первую очередь, когда организм использует гликоген и белок, что приводит к накоплению кетоновых тел. Быстрое расщепление углеводов и белков у этих новорожденных сопровождается образованием оксидационной воды. Это приводит к изменению соотношения компонентов внеклеточной жидкости и перемещению ее из сосудистого русла в

экстравазкулярное пространство. Этому процессу также способствуют гипопротейнемия и нарушение экскреторной функции почек.

Внешне такие дети выглядят пастозными, несмотря на то что количество общей жидкости в их организме уменьшено (70,2 % от массы тела) по сравнению со здоровыми новорожденными (78,2 %). Особенно значительно уменьшено у них количество внеклеточной жидкости (38,5 % от общей массы воды тела, у здоровых — 44,9 %).

Таким образом, плацентарная недостаточность, являющаяся следствием тканевой гипоксии матери, нарушений микроциркуляции и атеросклеротических изменений в системе спиральных артерий, оказывает существенное влияние на состояние плода и новорожденного.

Причиной хронической гипоксии плода при гемолитической болезни, помимо анемии, развивающейся вследствие гемолиза эритроцитов и гипербилирубинемии, является нарушение функции плаценты. Подтверждением кислородной недостаточности у плодов с гемолитической болезнью является уменьшение артериовенозной разницы (АВР) по насыщению крови кислородом [Крендель А. П., 1973], указывающей на недостаточное усвоение тканями кислорода: при анемической форме гемолитической болезни АВР в крови из пуповины составляет 6,6 %, а при отечной форме снижается до 0 (25,6 % у здоровых новорожденных). Такое резкое снижение АВР по насыщению крови кислородом является следствием интоксикации организма большим количеством непрямого билирубина, который нарушает процесс поглощения кислорода тканями. Тканевая гипоксия у новорожденных при гемолитической болезни выявлена в исследованиях М. В. Федоровой и соавт. (1987). Установлено, что при анемической форме гемолитической болезни новорожденных (ГБН) тканевое P_{O_2} не отличалось от напряжения кислорода у здоровых новорожденных. При легком течении желтушно-анемической формы ГБН P_{O_2} в тканях составляет $7,86 \pm 0,2$ кПа, при тяжелом течении — $6,8 \pm 0,4$ кПа (в норме $9,06 \pm 0,38$ кПа в 1-е сутки жизни). Кроме того, у всех детей с ГБ отмечают высокую чувствительность тканей к кислороду и повышенная потребность в нем организма, возможно, вследствие имеющейся кислородной задолженности. Процент насыщения тканей кислородом в процессе функциональной пробы при легкой форме гемолитической болезни составляет 275,3, при тяжелой форме — 326,4, т. е. существенно выше, чем у здоровых новорожденных — 212,4.

Особенно выраженные нарушения в снабжении тканей плода кислородом выявлены после заменного переливания крови. Они были более выраженными у новорожденных после повторного заменного переливания крови, что свидетельствует о нарушении компенсаторно-адаптационных механизмов.

При рождении, а также в первые часы и дни жизни у ново-

рожденных с ГБ отмечается декомпенсированный метаболический ацидоз, степень выраженности которого зависит от тяжести заболевания: величина рН крови в вене пуповины при анемической форме ГБ составляет $7,18 \pm 0,001$, при желтушно-анемической варьирует от 7,08 до 7,05, а при отечной форме равна 7,03 и ниже. Величина ВЕ, указывающая на избыток кислых продуктов метаболизма в организме, составляет $-12,1 \pm 1,5$; $-15,7 \pm 2,3$ и $-16,5 \pm 2,2$ ммоль/л соответственно тяжести ГБН и внутриутробной гипоксии.

Нарушения функции плаценты отражаются на всех видах обмена веществ. Так, у плодов и новорожденных имеются выраженная гипопроотеинемия и гипогликемия (содержание белка в крови из пуповины в среднем составляет $54 \pm 1,3$ г/л). Гипогликемия развивается на почве повышенной продукции инсулина при дефиците Г-6-Ф. Гиперинсулинизм и гипогликемия у этих детей развиваются, как и у новорожденных при сахарном диабете матери, с первых часов жизни и в той или иной степени проявляются в первые дни жизни. Как следствие внутриутробной гипоксии у этих новорожденных возникают нарушения водного обмена и гемодинамики, проявляющиеся в повышенной гидратации тканей, задержке жидкости в организме при водной нагрузке [Алдолина В. В., 1978; Таболин В. А. и др., 1982].

У большинства новорожденных имеются отеки, обусловленные гипопроотеинемией и снижением экскреции жидкости, которое у 30 % новорожденных проявляется в виде уменьшения количества мочи, вплоть до анурии. У 75 % новорожденных обнаружены нарушения фильтрационной способности почек (повышение остаточного азота крови, низкий клиренс креатинина).

Помимо метаболических нарушений, у новорожденных с гемолитической болезнью выявляют волевические изменения [Мясникова И. Г. и др., 1975]. При этом на фоне нормоволемии (величина ОЦК $103,2 \pm 6,9$ мл/кг) наблюдается преобладание плазмы ($47,8 \pm 2,82$ мл/кг) над эритроцитами ($38,7 \pm 3,6$ мл/кг). По данным R. Phibbs и соавт. (1974), ОЦК практически не зависит от степени выраженности отеков. Величина гематокрита у больных новорожденных при рождении не превышает 53 %, а у некоторых из них уменьшается до 22 %.

Следовательно, перенесенная в антенатальном периоде хроническая гипоксия плода, обусловленная гемолитической болезнью, отражается на адаптационных возможностях новорожденного в первые дни жизни, что определяет необходимость их коррекции.

Более глубокие патологические изменения в организме плода и новорожденного наступают при острой гипоксии, развившейся на фоне хронической. Возникновение острой кратковременной гипоксии на фоне хронической приводит к быстрой нормализации одних показателей гомеостаза, например КОС крови (путем быстрого включения почечных механизмов регу-

ляции), и, наоборот, к нарушению других (азотистого обмена, связанного с недостаточностью функции печени и азотовыделительной функции почек). В течение 5 дней наблюдается высокая концентрация мочевины в крови, соответствующая уровню мочевины у детей, перенесших тяжелую асфиксию.

Наиболее значительные изменения гомеостаза наблюдаются у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию. Это обусловлено длительной гипоксией, которая на фоне родового акта приводит к серьезным нарушениям гемодинамики и микроциркуляции головного мозга. У всех детей, перенесших на фоне хронической кислородной недостаточности тяжелую асфиксию, в первые 3—4 дня жизни, а иногда и дольше выявляются симптомы нарушения мозгового кровообращения II—III степени. В связи с этим тяжело протекает ранний неонатальный период. В течение 1-й недели жизни у таких новорожденных сохраняются явления метаболического ($\text{pH } 7,08 \pm 0,02$, $\text{BE} - 18,9 \pm 0,7$ ммоль/, $\text{P}_{\text{CO}_2} 4,81 \pm 0,42$ кПа) и респираторно-метаболического ацидоза, вызванного накоплением лактата вследствие кислородной недостаточности. У каждого четвертого ребенка, несмотря на искусственную вентиляцию легких при рождении и постоянную оксигенотерапию в первые дни жизни, развивается гиперкапния (при достаточном насыщении крови кислородом), вызванная также повышенной продукцией углекислоты. У $2/3$ новорожденных в 1-е сутки жизни наблюдается выраженная гипогликемия.

Усиленные процессы катаболизма при нарушении функций печени и почек не обеспечивают утилизацию и выведение азотистых шлаков. Концентрация мочевины в крови в 2— $2\frac{1}{2}$ раза превышает нормальный уровень и составляет в 1-е, на 3-и и 5-е сутки жизни соответственно $10,15 \pm 0,63$; $12,25 \pm 0,89$ и $9,69 \pm 0,74$ ммоль/л. Лишь на 7-е сутки она снижается до $5,2 \pm 0,76$ ммоль/л. Нарушение водовыделительной функции почек приводит к развитию гипергидратации организма, отеку головного мозга. Нарушения КОС крови тесно связаны с имеющимся у этих детей дисбалансом электролитов, обусловленным в основном истинным дефицитом K^+ (снижение уровня K^+ в плазме до $66,4 \pm 2,1$ ммоль/л, в эритроцитах до $3,33 \pm 0,17$ ммоль/л) и гипонатриемией, сочетающимся с задержкой в организме хлоридов.

Наблюдается выраженная гемоконцентрация. Величина гематокрита в среднем составляет $73,2 \pm 1,8$ %, достигая у ряда новорожденных 85 %. Изменяются параметры гемостаза. Особенно выражены изменения агрегационной способности эритроцитов, которая в 1-е сутки жизни превышает показатели у здоровых новорожденных в 3 раза и составляет $61,4 \pm 8,9$ % опт. пл. (при норме $21,8 \pm 1,7$ % опт. пл.). Агрегационная способность эритроцитов снижается на 3-е и 5-е сутки до $47,8 \pm 2,3$ и $33,1 \pm 1,7$ % опт. пл., несмотря на проводимую этим детям инфузионную терапию (внутривенное введение реополиглюкина,

глюкозы и др.). Еще более выражена агрегационная активность тромбоцитов. В 1-е сутки жизни она в 8 раз превышает норму ($2,1 \pm 0,3 \%$), составляя $24,9 \pm 2,1 \%$, и снижается к 5-му дню раннего неонатального периода до $12,7 \pm 0,9 \%$. У новорожденных, перенесших длительную внутриутробную гипоксию, отмечаются явления гиперкоагуляции. Это проявляется в гиперфибриногенемии и уменьшении времени хронометрической коагуляции до 2—3 мин (при норме $4,6 \pm 0,4$ мин).

У новорожденных, у которых возникли внутрочерепные кровоизлияния на фоне ликвородинамических нарушений, при исследовании параметров гемостаза выявляют признаки гипокоагуляции: увеличение времени хронометрической коагуляции до $9,4 \pm 1,3$ мин, гипофибриногенемии, уменьшение количества тромбоцитов и резкое снижение их агрегационной активности (рис. 5.9). Под влиянием проводимой интенсивной терапии происходит постепенная нормализация параметров гемостаза, сочетающаяся с улучшением состояния новорожденных.

Таким образом, возникающие во время беременности и родов нарушения в снабжении плода кислородом сохраняются у новорожденных и в раннем неонатальном периоде. Эти изменения необходимо принимать во внимание при разработке принципов патогенетической терапии.

ГЛАВА 6

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

При лечении хронической плацентарной недостаточности возникают определенные затруднения, которые обусловлены глубокими структурными и функциональными изменениями в плаценте, а также большим разнообразием причин развития этого синдрома. Оценка эффективности терапевтических мероприятий затруднена из-за отсутствия достоверных критериев плацентарной недостаточности. Тем не менее судить о результатах лечения можно на основании ликвидации или уменьшения степени тяжести основных проявлений плацентарной недостаточности — хронической гипоксии и ЗВУР плода.

Наибольшие трудности возникают при лечении первичной плацентарной недостаточности, которая развивается на протяжении I и II триместров беременности. Основой проводимых мероприятий является создание оптимальных условий для формирования и развития плаценты. Уже в ранние сроки необходимо иметь четкое представление о прогнозе данной беременности в отношении плода и будущего ребенка. В связи с этим при первом обращении беременной в женскую консультацию следует составить четкое представление о возможных причинах развития плацентарной недостаточности и наметить пути корригирующей терапии.

Вторичная плацентарная недостаточность возникает под влиянием осложнений, развивающихся во время беременности, поэтому необходимо проводить лечение патологии беременности и экстрагенитальных заболеваний, явившихся причиной нарушений в плаценте.

Поскольку отсутствуют существенные различия в патогенезе и клинике первичной и вторичной плацентарной недостаточности, можно выделить общие направления ее лечения. Основу терапевтических мероприятий составляют:

- 1) коррекция нарушений маточно-плацентарного кровотока и микроциркуляции;
- 2) нормализация газообмена в системе мать—плод;
- 3) улучшение метаболизма в плаценте;
- 4) восстановление нарушенной функции клеточных мембран.

Применяемые методы и средства воздействуют на несколько функций плаценты сразу. Нормализация маточно-плацентарного кровотока способствует улучшению транспорта пита-

тельных веществ и газообмена плода, является важным фактором в синтезе гормонов. Коррекция метаболических изменений приводит к улучшению газообмена и нормализации функции плаценты, что в свою очередь способствует улучшению гемодинамики плаценты.

Однако основным звеном в нормализации функции плаценты является улучшение маточно-плацентарного кровотока, что достигается применением сосудорасширяющих средств либо препаратов, расслабляющих матку. Такую терапию сочетают с мероприятиями, направленными на нормализацию реокоагуляционных свойств крови.

Лечение плацентарной недостаточности широко освещено в отечественной и зарубежной литературе, особенно в последнее десятилетие. В то же время интерес к этому вопросу не ослабевает в связи с отсутствием удовлетворительных результатов терапии в отношении исходов беременности и родов для плода и новорожденного.

6.1. ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Лечение плацентарной недостаточности — сложная проблема. Предлагаемые для этого мероприятия направлены главным образом на нормализацию маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, поскольку в клинической практике имеется возможность объективной оценки его состояния. Предпринимаются попытки улучшить транспортную и трофическую функции плаценты.

Первый в отечественном акушерстве опыт применения средств, влияющих на тонус сосудов, при лечении недостаточности плаценты принадлежит А. Я. Братушик (1957) и А. П. Николаеву (1964). Они обнаружили при введении первитина (препарата, относящегося к группе адреналово-эфедриновых средств) улучшение состояния плода, если он находился в состоянии гипоксии. А. П. Николаев (1964) объяснял этот эффект первитина улучшением кровообращения и обогащением материнской крови кислородом. По мнению автора, первитин, переходя в кровь плода, тонизирует его сосудодвигательный и дыхательный центры. Позднее с этой целью стали применять эуфиллин [Степанковская Г. К., 1978], теофиллин [Nobel J., Meyburg H. V., 1970]. Инфузии этих препаратов роженицам приводили к повышению P_{O_2} , рН, снижению P_{CO_2} в пуповинной крови [Корецку Р. et al., 1973]. Под действием микорена (препарат, стимулирующий дыхание и кровообращение) происходит улучшение сердечной деятельности плода [Tosetti K., 1961]. Действие этого препарата также связывали с улучшением кровоснабжения беременной матки.

С целью лечения недостаточности маточно-плацентарного кровообращения в нашей стране применяют синтетический пре-

парат эстрогенного действия сигетин. Н. Л. Гармашева и соавт. (1966), Н. Н. Константинова и соавт. (1966) в экспериментальных исследованиях показали, что сигетин в дозах от 2 до 5 мг усиливает кровоток в матке и, следовательно, в маточной части плаценты. Авторы обнаружили также под влиянием этого препарата усиленный переход биологически активных веществ от матери к плоду. Впоследствии были получены новые данные о благоприятном влиянии инъекций сигетина в сочетании с гепарином на плод при ЗВУР. Отмечено, что при одновременном введении сигетина и глюкозы в сосудистое русло происходит более заметное увеличение маточно-плацентарного кровообращения, чем при введении одного сигетина [Бахратова М. Х., 1971]. В одной из последних работ по изучению этого препарата указывается, что при экспериментальной плацентарной недостаточности и отставании плодов в развитии возможна избирательная регуляция маточно- и фетоплацентарного кровообращения с помощью пренарина и сигетина [Константинова Н. Н. и др., 1983].

В последующие годы при заболеваниях периферических сосудов, в том числе и в акушерстве, часто рекомендовали сосудорасширяющие средства, однако результаты их применения, по данным Р. С. Сатоскар и С. Д. Бандаркар (1986), принесли разочарование. До настоящего времени, по мнению этих авторов, не существует ни одного эффективного метода лечения облитерации артерий. Основным недостатком сосудорасширяющих средств при их системном применении является то, что они не обладают избирательностью действия.

В настоящее время при заболеваниях периферических артерий и вен применяют четыре группы основных лечебных средств: 1) β -адреностимуляторы; 2) α -адреноблокаторы; 3) антикоагулянты; 4) лекарственные средства других групп (никотиновая и ацетилсалициловая кислоты, ненасыщенные липопротейны, витамины и т. д.). В акушерской практике используют практически все эти средства, однако результаты их применения, по данным разных авторов, различны, а зачастую и противоречивы.

Из вазоактивных препаратов в акушерской практике широкое распространение получили изадрин (изопротеренол, изопреналин) — препарат из группы катехоламинов, преимущественно стимулирующий β -адренорецепторы, а также препараты, преимущественно влияющие на β_2 -адренорецепторы: орципреналин (метапретеренол), салбутамол, тербуталин, ритодрин (партусистен), изозатрин. Из α -адреноблокаторов используют оксапреналол, анаприлин, недавно стали применять производные ксантина (трентал и компламин).

Влияние перечисленных выше препаратов на общую гемодинамику беременных и маточно-плацентарное кровообращение неоднозначно. Подтверждением этому является обширная литература, посвященная коррекции нарушений маточно-пла-

центарного кровотока препаратами, стимулирующими β -адренорецепторы.

Ф. К. Klöck и соавт. (1975), применяя фенотерол (паргусистен), в экспериментальных исследованиях, а Н. Janisch и соавт. (1974), Т. Lippert и соавт. (1976), М. Gummerus (1982) в клинике, выявили значительное увеличение маточного артериального кровотока, улучшение состояния матери и плода при различной акушерской патологии. При этом установлено заметное увеличение в крови концентрации плацентарных гормонов [Кудрина Е. А. и др., 1981].

Другие исследователи показали отсутствие влияния фенотерола на кровоток в артерии матки и пупочной вене, а также отсутствие эффекта от лечебных инфузий фенотерола у беременных с физиологической беременностью и нефропатией легкой степени [Ehrenkraus R. A. et al., 1977]. Аналогичные данные были получены Ф. С. Greiss (1972) в экспериментах на беременных овцах.

Такие же противоречивые результаты получены при изучении влияния изоксуприна и тербуталина на маточное кровообращение. Тербуталин, являющийся стимулятором преимущественно β_2 -адренорецепторов, широко используют в экспериментальных и клинических исследованиях [Andersson K. E. et al., 1974; Garcia C. V. et al., 1974; Ingermarsson J., 1976; Miller F. C. et al., 1976; Caritis S. N. et al., 1977]. Препарат способен подавлять спонтанную родовую деятельность даже при раскрытии шейки матки на 8 см при его инфузии со скоростью 0,12 мг/кг в 1 мин [Andersson K. E., 1974], повышает интенсивность маточно-плацентарного кровообращения [Caritis S. N. et al., 1976], при этом, однако, вызывает расстройства общей гемодинамики у беременных (учащение пульса, снижение артериального давления и сердечного выброса).

При изучении маточно-плацентарного кровообращения радиоизотопным методом установлена зависимость эффективности β -миметиков от дозы препарата. Показано, что в небольших дозах они снижают сопротивление сосудов на уровне артериол и приводят к значительному усилению кровотока в плаценте и кровообращения у матери. В то же время изопреналин и орципреналин в небольших дозах ограничивают кровообращение в материнских сосудах и плохо васкуляризируют плодовую часть плаценты [Svihovec J. et al., 1978].

Большие дозы препаратов способствуют увеличению периферической резистентности сосудов и ослаблению кровотока в сосудистом русле. Помимо этого, в экспериментальных исследованиях показано, что большие дозы стимуляторов β -рецепторов, в частности изопреналина, вызывают повреждение циркуляции на уровне терминальных сосудов. На материнской стороне обнаружены скопления эритроцитов, появление агрегатов, что свидетельствует о начале деструктивных изменений [Ostadal B. et al., 1976; Richter R. et al., 1977].

Исследование влияния компламина и трентала — препаратов, проявляющих небольшую β -адренергическую активность, усиливающих капиллярный кровоток, снижающих агрегационную способность клеток крови, привело также к противоречивым выводам. Применение компламина для нормализации функции плаценты нашло широкое освещение, особенно в зарубежной литературе. Так, L. Tervila и соавт. (1973) рекомендуют применять компламин у беременных с гипертонической болезнью и сахарным диабетом. Лечение плацентарной недостаточности этим препаратом приводит к снижению гипотрофии плода, увеличению содержания эритроцитов и гемоглобина в крови, менее выраженному уменьшению запасов гликогена в печени плода. Показана эффективность компламина при лечении гестозов [Стрижова Н. В., 1985]. Вместе с тем T. Lippert и соавт. (1977) обнаружили, что плацентарный кровоток при внутривенном введении 75 мг компламина через 12—20 мин снижается на 9%, а затем медленно восстанавливается. Наибольшее снижение кровоснабжения наблюдалось в миометрии через 10 мин без существенного повышения на протяжении последующих 30 мин наблюдения. Сердечный выброс изменяется незначительно, менее чем на 2%. По данным авторов, снижение плацентарного кровотока под действием компламина было обусловлено расширением периферического кровеносного русла. Однако масса циркулирующей крови у беременных при этом была недостаточной для заполнения сосудистой системы и обеспечения нормального кровоснабжения плаценты.

Нами для улучшения маточно-плацентарного кровообращения был предложен препарат вазоактивного действия трентал [Клименко П. А. и др., 1981; Савельева Г. М. и др., 1983]. После экспериментального и клинического изучения трентал нашел широкое применение в акушерской клинике. Основанием к его использованию явилось положительное влияние трентала на микроциркуляцию и гемодинамику. Трентал оказывает сосудорасширяющее действие, снижает периферическое сопротивление сосудов, повышая одновременно систолический и минутный объемы сердца без значительного изменения частоты сердечных сокращений. Он усиливает также коллатеральное кровообращение. Улучшение микроциркуляции под воздействием трентала связано с изменением реологических свойств крови, снижением вязкости крови, повышением эластичности и дезагрегацией эритроцитов [Савельева Г. М. и др., 1985]. В то же время наши исследования показали возможность появления у беременных синдрома «обкрадывания», проявляющегося головкружением, общей слабостью, нарушением состояния плода, для устранения которого требуется проведение дополнительных лечебных мероприятий. Препарат без коррекции побочного действия существенно не увеличивает кровоснабжение межворсинчатого пространства, а в $\frac{1}{8}$ наблюдений повреждает его.

Апробация препарата существенно расширила показания к его применению и подтвердила эффективность трентала при лечении плацентарной недостаточности. Так, выявлена положительная динамика показателей сцинтиграфии плаценты практически у всех беременных, у которых в анамнезе отмечалась антенатальная гибель плода [Кирющенко А. П. и др., 1983]. Под влиянием трентала, особенно при его сочетании с изотоническим раствором хлорида натрия или раствором глюкозы, по данным Н. Н. Константиновой и соавт. (1985), А. Н. Кучерявенко (1983, 1985), увеличиваются масса плода и плаценты, повышается транспорт через плаценту биологически активных веществ, а также сопротивляемость плодов к острому кислородному голоданию. Установлено, что под действием трентала происходит увеличение объемного кровотока в плаценте в среднем на 54 %, улучшение состояния плода (по данным ультразвукового и кардиотахографического исследований), повышение в крови беременных концентрации общего эстриола, плацентарного лактогена и прогестерона. Включение трентала в комплексную терапию позволило снизить частоту преждевременных родов на 16 %, гипотрофию плода на 18 % [Петросян Г. В., 1985].

Клинический эффект препаратов вазоактивного действия обусловлен воздействием их на систему кровообращения в плаценте, при этом не исключена возможность перехода этих препаратов через плацентарную мембрану, поэтому необходимо иметь четкое представление о влиянии вазоактивных препаратов на сосудистое русло плаценты.

Нами проведено сравнительное изучение микроциркуляторного русла плаценты путем морфологического и морфометрического исследования толстых срезов после наливки их 1 % раствором нитрата серебра с добавлением трентала или алулента, или партусистена. Наличие у беременных плацентарной недостаточности перед родами было подтверждено результатами радиоизотопной сцинтиграфии. В плацентах после наливки выявлены обширные участки дегенерации. Инфаркты занимали от 12 до 40 % площади материнской поверхности плаценты. При микроскопическом исследовании в перинфарктных зонах обнаружена реакция микрососудистого русла на перфузию вазоактивными препаратами, выразившаяся в том, что диаметры и количество микрососудов не отличались от сосудистого русла здоровых участков плаценты [Савельева Г. М. и др., 1984; Клименко П. А. и др., 1984].

При сравнении фармакологического действия алулента и трентала на изолированную плаценту было обнаружено, что алулент подобно тренталу, вызывает их дилатацию (рис. 6.1) и способствует увеличению количества обменных микрососудов ворсин, воздействуя в большей мере на отводящие звенья микроциркуляторного русла (посткапилляры и вены). При этом алулент по сравнению с тренталом оказывает более выражен-

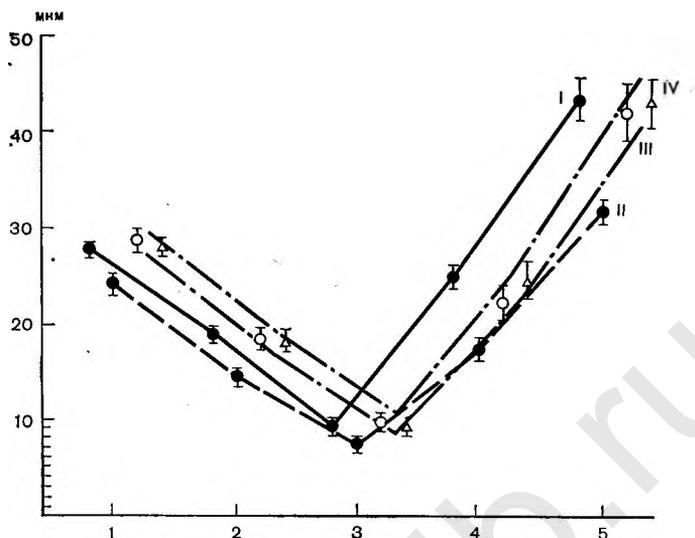


Рис. 6.1. Влияние алупента и трентала на диаметр патологически измененных сосудов плаценты.

- 1 — артериолы; 2 — прекапилляры; 3 — капилляры; 4 — посткапилляры; 5 — венулы.
 I — диаметр сосудов при физиологической беременности;
 II — при недостаточности маточно-плацентарного кровообращения без лечения;
 III — при лечении алупентом; IV — тренталом.

ное влияние на артериолярные звенья микроциркуляторного русла, а трентал — на посткапиллярные звенья.

При сопоставлении данных морфометрии сосудов после инфузий трентала и алупента при введении трентала было зарегистрировано увеличение на 10 % количества функционирующих капилляров, а также увеличение на 5—10 % диаметров посткапилляров и венул. Диаметры обменных микрососудов существенно не отличались друг от друга. На микроциркуляторное русло плаценты партусистен оказывает такое же влияние, как и алупент (табл. 6.1).

Результаты морфометрии свидетельствуют об отсутствии значимых различий в действии изучаемых вазоактивных препаратов на терминальные сосуды плаценты. Независимо от механизма действия эти препараты снижают сосудистый тонус в фетоплацентарной системе, увеличивают объем микрососудистого русла, особенно в посткапиллярном и веноулярном звеньях, осуществляющих главным образом обменные процессы между материнским и плодовым бассейном крови.

Помимо вазоактивных препаратов, для улучшения маточно-плацентарного кровообращения используют также внутривенные инфузии низкомолекулярных веществ: реополиглюкина, декстранов, плазмы крови и др. Этот метод основан на разбавлении крови, снижении ее вязкости, устранении гиповолемии, наблюдающейся при осложненном течении беременности

Таблица 6.1

ДИАМЕТРЫ И КОЛИЧЕСТВО МИКРОСОСУДОВ В ПЕРИИНФАРКТНОЙ ЗОНЕ ПЛАЦЕНТЫ ПОСЛЕ ПЕРФУЗИИ АЛУПЕНТА И ПАРТУСИСТЕНА ($M \pm m$)

Сосуды	Диаметр сосудов, мкм		Количество сосудов (в поле зрения)	
	алупент	партусистен	алупент	партусистен
Артериолы	$28,5 \pm 0,4$	$26,9 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$
Прекапилляры	$18,2 \pm 0,4$	$17,5 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,1$
Капилляры	$9,3 \pm 0,2$	$10,5 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2$
Посткапилляры	$21,1 \pm 0,7$	$22,4 \pm 0,7$	$2,8 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$
Венулы	$41,4 \pm 1,4$	$39,4 \pm 1,4$	$1,1 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$

(поздние гестозы, перенашивание беременности и др.). Гемодилуция в гестационном периоде является важным фактором физиологической адаптации, она обеспечивает сохранение постоянства маточно-плацентарного кровообращения [Вихляева Е. М., 1977; Koller R., 1982]. Критерием недостаточной гемодилуции и показанием к инфузионной терапии является отсутствие снижения гематокрита во время беременности, не превышающее 15 % от уровня его в I триместре [Goodlin R. C. et al., 1983].

Наряду с данными, указывающими на положительный эффект инфузионной терапии, имеются сведения об отсутствии выраженного влияния ее на плацентарный кровоток. Так, при изучении кровотока в межворсинчатом пространстве плаценты Р. Jourrilla и соавт. (1983) показали, что инфузии альбумина человеческой сыворотки (низкомолекулярная фракция плазмы) не имели специфического значения в терапии позднего токсикоза с точки зрения влияния на маточно-плацентарное кровообращение, так как показатели динамической сцинтиграфии не претерпевали никаких изменений под действием этого препарата. Аналогичные результаты получены и при исследовании других низкомолекулярных кровезаменителей. В то же время положительное влияние на маточно-плацентарный кровоток оказывают инфузии реополиглобина, представляющего собой коллоидный раствор частично гидролизованного декстрана с добавлением изотонического раствора хлорида натрия. Помимо того, что он вызывает гидремию, этот препарат является мощным антиагрегационным средством и восстанавливает кровоток в микроциркуляторном русле плаценты.

Вопрос о применении гепарина для нормализации нарушенного маточно-плацентарного кровообращения нельзя считать окончательно решенным. По данным Е. И. Бижан и соавт. (1972, 1980), гепарин расширяет сосуды плаценты, снижает содержание микрофибриноида в строме ворсин, что, по мнению авторов, позволяет рекомендовать его для улучшения ма-

точно-плацентарного кровообращения. D. Verg и соавт. (1978) наблюдали под влиянием гепарина усиленный прирост бипариетального размера головки при гипотрофии плода. Вместе с тем в исследованиях W. Krause и соавт. (1975) показано, что длительное применение гепарина у беременных не оказывает существенного влияния на рост и развитие плода и плаценты, на увеличение плацентарного кровотока, а также не улучшает трофическую функцию плаценты. По мнению Р. С. Сатоскар и соавт. (1986), гепарин облегчает образование комплексов гепаринового кофактора антитромбина — основного физиологического ингибитора тромбообразования, который активен только в период образования тромбина.

В среднетерапевтических дозах гепарин не влияет на уже возникший тромбоз. Однако, для того чтобы предотвратить отложение фибрина в плаценте (в результате торможения активности тромбопластина и тромбина) и улучшить микроциркуляцию, большинство авторов рекомендуют применять этот препарат для лечения плацентарной недостаточности. При этом учитываются такие свойства гепарина, как участие в регуляции тканевого гомеостаза и ферментных процессах, нормализация проницаемости сосудистой стенки, антигипоксическое действие (повышение адаптационной способности клеток и тканей организма к недостатку кислорода), способность расширять кровеносные сосуды, особенно при гипертензивном синдроме. Использование гепарина во время беременности оправдано еще и тем, что он не проходит через плацентарную мембрану и не оказывает повреждающего влияния на плод.

Следовательно, существуют определенные перспективы использования средств, улучшающих гемодинамику и микроциркуляцию плаценты. В то же время нет четкого представления о фармакодинамическом эффекте в системе мать—плацента—плод ряда средств, используемых при плацентарной недостаточности. Помимо этого, применение вазоактивных препаратов во время беременности приводит к побочным, нежелательным реакциям со стороны матери и плода в процессе лечения, что требует тщательного подбора доз препаратов и отработки методики их применения.

Нами проведено экспериментальное изучение воздействия вазоактивных средств, антикоагулянтов и гемодилюции на сердечно-сосудистую систему [Савельева Г. М. и др., 1985; Клименко П. А. и др., 1981—1986]. Исследования проводили в III триместре беременности на кроликах породы шиншилла и беспородных крысах под нейролептаналгезией (10 мг/кг промедола и 0,5—0,7 мг/кг дроперидола). Опыты представлены несколькими сериями в зависимости от вида проводимой терапии. В первой серии исследований лечение недостаточности маточно-плацентарного кровообращения (НМПК) проводили гепарином в дозе 500 МЕ/кг. Во второй серии гепарин вводили непосредственно перед созданием модели НМПК. В третьей

серии лечение НМПК проводили реополиглюкином (по 10 мл/кг), в четвертой — алуpentом (в дозе 0,15 мг/кг), в пятой — тренталом (в дозе до 10 мг/кг) и в шестой серии введение трентала сочетали с инфузией реополиглюкина. Недостаточность маточно-плацентарного кровообращения вызывали путем дозированного введения гипертонического раствора хлорида натрия в область расположения преплацентарных сосудов каждого плодовместилища под контролем гемодинамики, добиваясь уменьшения кровоснабжения беременной матки на 30 %.

Предварительно изучили влияние вазоактивных препаратов на центральную гемодинамику у беременных крольчих. Установлено, что вазоактивные препараты независимо от их механизма воздействия на сердечно-сосудистую систему приводят к учащению сердечных сокращений на 10—30 %, снижению сердечного выброса на 20—50 %, давления в левом желудочке сердца на 10—20 %, кровотока в почечной артерии на 15—30 % и давления в нижней полой вене на 10—20 % по сравнению с исходными значениями. Одновременно с этим регистрируется увеличение на 10—30 % диаметров периферических (белочная оболочка глаза) и регионарных (серозная оболочка матки) микрососудов и значительное снижение общего и регионарного сопротивления сосудов.

Подобное действие вазоактивных препаратов свидетельствует о развитии синдрома «обкрадывания» — снижении уровня гемодинамических показателей организма животных, сопровождающихся увеличением объема висцеральной циркуляции. Увеличение массы циркулирующей крови с помощью «жидкостной нагрузки» в виде 20 % раствора глюкозы или реополиглюкина из расчета 10 мл/кг, а также введение кардиотонических средств (коргликон) привело к устранению этих нарушений. Учитывая изложенное выше, для предотвращения отрицательного влияния на регионарный кровоток в матке изменений общей гемодинамики перед проведением лечения вазоактивными препаратами внутривенно вводили коргликон и соответствующие количества 20 % раствора глюкозы.

Исследования регионарной гемодинамики матки в условиях нарушения маточно-плацентарного кровотока показали, что снижение потока крови в вене матки на 25—35 % вызвало увеличение в $1\frac{1}{2}$ раза периферического сопротивления и давления потока крови в вене. Пульсовое давление, наоборот, снижалось примерно на 10 %. Остальные изучаемые показатели регионарной гемодинамики практически не изменялись. В микроциркуляторном русле серозной оболочки матки в месте тоздания тромбоза путем введения гипертонического раствора хлорида натрия образовывались очаги некроза площадью около 100—200 мм², вокруг которых формировались зоны ишемии, по площади превосходившие зоны некроза в 2—3 раза. Характеристики диаметров терминальных сосудов серозной оболочки

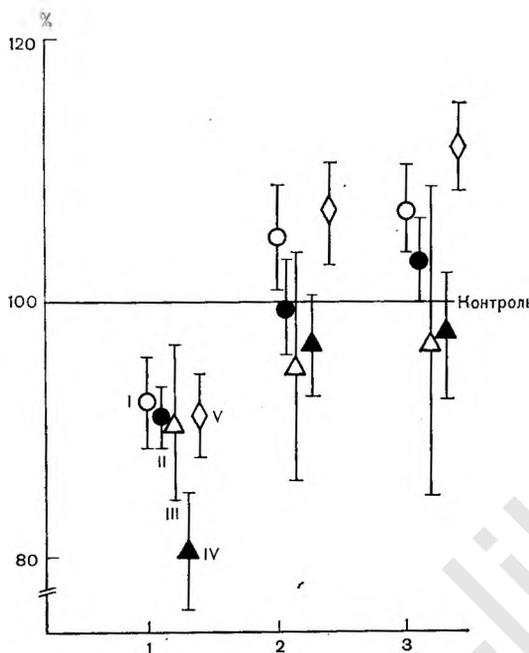


Рис. 6.2. Влияние алулента и трентала на диаметр патологически измененных сосудов серозной оболочки матки беременных кроликов.

1 — модель недостаточности МПК; 2 — лечение недостаточности МПК алулентом в зоне ишемии (0,15 мг/кг); 3 — лечение недостаточности МПК тренталом в зоне ишемии (5—10 мг/кг);
 I — артериолы;
 II — прекапилляры;
 III — капилляры;
 IV — посткапилляры;
 V — венулы.

матки при моделировании НМПК представлены на рис. 6.2. Как следует из полученных данных, в зоне ишемии происходит достоверное сужение просвета всех терминальных сосудов. Наиболее значительное сужение диаметров наблюдается в отводящих звеньях микроциркуляторного русла (в посткапиллярах), что приводит к увеличению интерстициального отека, уменьшению (до 17,4 %) количества и диаметров обменных микрососудов. Отмечается и снижение лимфооттока в магистральные сосуды от нижних конечностей и органов малого таза животных.

При исследовании напряжения кислорода (P_{O_2}) в крови, полученной из вены и артерии матки, выявили снижение потребления миометрием кислорода в условиях НМПК. Артерио-венозная разница по кислороду снижалась на 0,53—1,07 кПа по сравнению с исходными величинами.

Лечение НМПК путем внутривенного введения гепарина (рис. 6.3, а) в дозе, блокирующей свертывающую систему крови животных, не приводит к нормализации показателей регионарной гемодинамики. При этом отмечается лишь незначительный сосудорасширяющий эффект в течение 2 ч после введения препарата. В то же время профилактическое введение гепарина в тех же дозах перед созданием недостаточности маточно-плацентарного кровообращения предупреждало нарушение гемодинамики матки (рис. 6.3, б). По-видимому, в клинической практике антикоагулянты следует вводить только для предот-

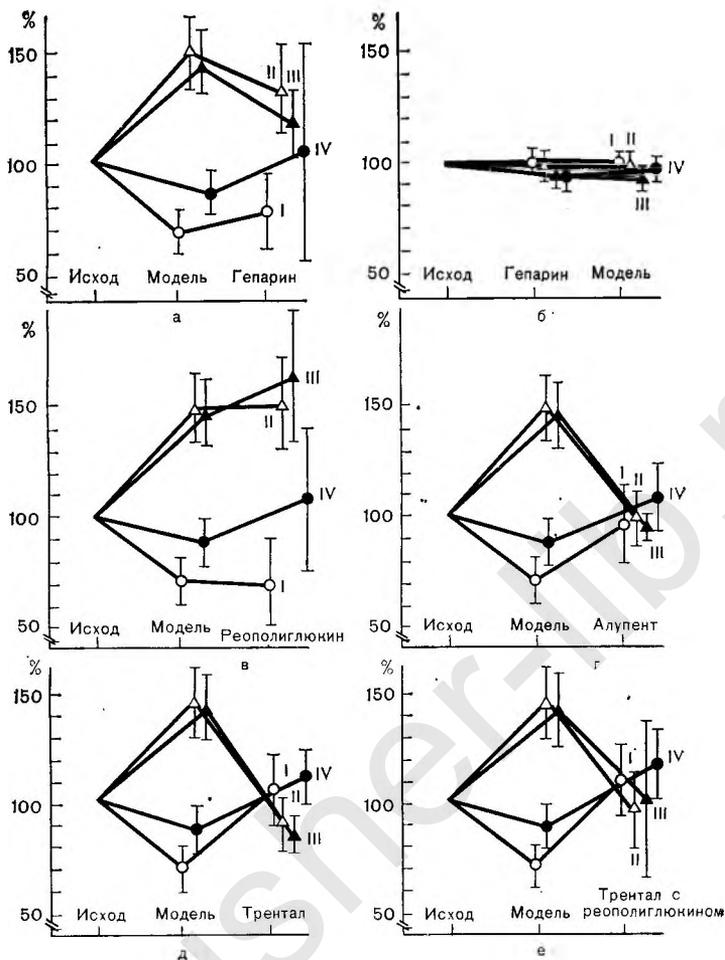


Рис. 6.3. Гемодинамика матки беременных кроликов с нарушением маточно-плацентарного кровообращения под влиянием различных препаратов (а—е).

I — поток в вене матки; II — периферическое сопротивление; III — давление потока в вене матки; IV — пульсовое давление.

вращения тромбозов и ретромбозов межворсинчатого пространства и сосудистой сети матки и может быть использовано в составе комплексной терапии.

Исследование влияния «жидкостной нагрузки» в виде внутривенного капельного введения реополиглукина, увеличивающей объем циркулирующей крови у животных, на патологически измененное маточное кровообращение показало, что реополиглукин не увеличивает кровоснабжения матки и не меняет артериовенозной разницы в отношении кислорода

(рис. 6.3, в). При этом, наоборот, отмечается ухудшение показателей регионарной гемодинамики матки вследствие увеличения не только артериального, но и регионарного венозного давления. Одновременно происходит небольшое увеличение пульсового и значительное повышение общего артериального давления и вольтажа всех зубцов кардиограммы.

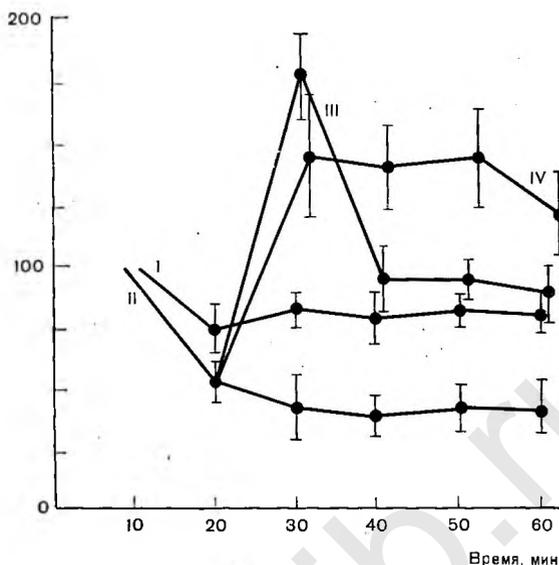
Влияние алулента на патологически измененное маточно-плацентарное кровообращение характеризуется улучшением гемодинамики практически сразу после введения препарата (рис. 6.3, г), при этом максимальный эффект достигается через 5—10 мин после начала инфузии. Действие препарата продолжается примерно 15—45 мин. В таких случаях периферическое сопротивление сосудов беременной матки, артериовенозная разность по кислороду, а также кровоток достигают уровня, предшествующего моделированию НМПК: давление в вене матки несколько снижается, нарастает пульсовое давление при одновременном снижении общего артериального давления. По прошествии 15—45 мин показатели гемодинамики ухудшаются, однако не достигают уровня, характерного для недостаточности маточно-плацентарного кровообращения еще в течение 1 ч.

При внутривенном введении трентала (рис. 6.3, д) улучшение гемодинамики матки также началось практически сразу, максимум действия отмечался к 15 мин и этот эффект сохранялся около 1 ч. Трентал увеличивает кровоток в вене матки почти на 10 % по отношению даже к исходному уровню и снижает давление в вене матки. Этот эффект был более выражен, чем при лечении алулентом. Периферическое сопротивление сосудов беременной матки снижается по сравнению с уровнем, зарегистрированным до моделирования НМПК. Следует отметить, что снижение среднего артериального давления при введении трентала происходит за счет снижения диастолического давления, при этом систолическое существенно не меняется. Одновременно увеличивается артериовенозная разность по кислороду за счет снижения P_{O_2} в вене матки на 0,26—0,53 кПа по сравнению с исходными данными. Через 1,5 ч действие трентала начинает ослабевать, однако его положительное влияние сохраняется еще на протяжении 3—4 ч.

При сопоставлении лечебного эффекта алулента и трентала было обнаружено, что алулент по сравнению с тренталом оказывает менее выраженное по силе и продолжительности воздействие на сосуды матки. Наибольший лечебный эффект был зарегистрирован при введении трентала и проведении дополнительной «жидкостной нагрузки» реополиглюкином (рис. 6.3, е). Наряду с тем, что при таком сочетании достигается наиболее выраженное усиление кровоснабжения матки, длительность воздействия этого комплекса составляет примерно 3—5 ч.

Воспроизведение недостаточности маточно-плацентарного кровообращения у крыс приводит к снижению лимфооттока

Рис. 6.4. Скорость лимфооттока у беременных крыс в норме (I), при нарушении маточно-плацентарного кровообращения (II) и лечении ее алулентом (III) и тренталом (IV) (первые 10 мин — 100%; $M \pm mt$).



примерно в 2 раза ($p < 0,01$) (рис. 6.4). При введении алулента лимфоотток увеличивается в 3—4 раза ($p < 0,01$). Реакция нарастает в течение 10—20 мин, затем лимфоотток снижается, достигая исходных величин через 25—40 мин. Положительный, но несколько иной эффект трентала: при его введении лимфоотток усиливался в 2—3 раза. Этот эффект несколько уступает таковому при введении алулента, но действие трентала оказалось более продолжительным.

При анализе данных биоморфометрии терминальных сосудов серозной оболочки матки во время максимального фармакологического эффекта алулента и трентала было обнаружено, что наряду с сохранившимися участками тромбоза и асептического некроза происходит уменьшение зоны ишемии и увеличение диаметров всех жизнеспособных сосудов как над областью, в которой ранее наблюдалась ишемия, так и на тех участках, где ее раньше не было (см. рис. 6.2). При этом алулент и трентал вызывали более сильное расширение тех сосудов, которые имеют мышечную оболочку (артериолы и вены). Вместе с тем в зоне ишемии происходило увеличение количества (соответственно на 16,6 и 19,4%) и диаметра обменных сосудов. В $1/3$ полей зрения при лечении НМПК алулентом над зоной, в котором ранее наблюдалась ишемия, диаметры капилляров были такими же, как до патологического воздействия, а в $1/8$ полей зрения даже превосходили их. При лечении НМПК тренталом подобный эффект выявлен в половине наблюдений. Все это свидетельствовало о том, что препараты подобного рода нормализуют кинетику жидкости, уменьшают интерстициальный и тканевый отек, нормализуют лим-

фоотток и микроциркуляцию крови, улучшая тем самым кровоснабжение матки в целом.

Таким образом, анализ фармакодинамики изучаемых препаратов показал, что для лечения недостаточности маточно-плацентарного кровообращения наиболее целесообразно применять комплекс лекарственных средств, состоящий из вазоактивных, кардиотонических препаратов, низкомолекулярных кровезаменителей и антикоагулянтов. При этом только вазоактивные препараты улучшают маточно-плацентарное кровообращение, остальные уменьшают их побочные действия и предупреждают повторные повреждения кровоснабжения матки. Подобное сочетание лекарственных средств позволяет увеличить ОЦК и сердечный выброс при одновременном расширении объема периферического сосудистого русла, при этом регионарное кровообращение сохраняется на достаточно высоком уровне.

Важную роль в лечении плацентарной недостаточности и нарушений состояния плода играет нормализация газообмена, коррекции нарушений метаболизма и транспортной функции плаценты. Эти изменения зависят от состояния маточно-плацентарного кровообращения, однако воздействие только на гемодинамику матки и плаценты бывает недостаточно. Основанием для такого суждения служат многочисленные исследования параметров углеводного и липидного обменов, молекулярных механизмов синтеза белка в плаценте и тканевого дыхания в плаценте [Погорелова Т. Н., 1971; Радзинский В. Е. и др., 1982; Айламазян Э. К., 1983].

Газообмен в плаценте определяется многими факторами: газообменом в легких, уровнем сердечного выброса, концентрацией гемоглобина крови, соотношением насыщения крови кислородом и его напряжения в крови, состоянием микроциркуляции и клеточных мембран, температурой тела, мышечной активностью и др. Содержание кислорода в системе мать—плод зависит от его концентрации в окружающей среде (во вдыхаемом воздухе, околоплодных водах, и т. д.). Доказано, что обмен кислорода и углекислоты между организмами матери и плода осуществляется как через плаценту, так и через околоплодные воды [Федоров М. В., Быкова Г. Ф., 1981]. По мере доставки кислорода к плаценте и плоду он утилизируется в процессе метаболизма в самой миометрии и плодными оболочками. Плацентарная ткань расходует около половины проникающего в нее кислорода. При изменениях структуры плаценты снижается потребление кислорода и наблюдается преобладание анаэробных процессов, что отрицательно влияет на функции плаценты и снабжение плода кислородом. В связи с этим оксигенотерапии принадлежит в лечении плацентарной недостаточности определенная роль. В то же время вопрос о применении ингаляций кислорода решается неоднозначно.

Имеется определенный критический уровень кислорода, по

достижении которого дальнейшее увеличение P_{O_2} в крови беременной не усиливает оксигенацию крови плода. Это обусловлено вазоконстрикторной реакцией плодово-плацентарного кровообращения в результате гипероксигенации в связи с токсическим воздействием избытка кислорода на ферментные системы плода и повышенной чувствительностью к гиперемии тканей мозга. В то же время положительной стороной оксигенотерапии является повышение более чем в 4 раза насыщения кислородом гемоглобина и увеличение в 6,5 раз количества кислорода, растворенного в плазме. Последний проникает через плацентарный барьер и плодные оболочки и интенсивнее утилизируется тканями плода. Следует отметить, что вдыхание 100 % кислорода как экстренная мера может применяться недолго. После введения чистого кислорода необходимо применить воздушно-кислородную смесь, поскольку под влиянием гипероксии у беременной развивается гиповентиляция и может нарушиться трансплацентарный транспорт аминокислот и глюкозы. В связи с этим важно выбрать оптимальную концентрацию вдыхаемого кислорода и определить длительность такой терапии. Оптимальным можно считать вдыхание 50—60 % кислородно-воздушной смеси, которая приводит к увеличению P_{O_2} в крови рожениц до 40,0—53,3 кПа; в вене пуповины P_{O_2} повышается на 1,33—2,0 кПа. Ценно, что такая концентрация кислорода существенно не нарушает кровообращения в матке.

С целью защиты плода от побочных реакций, вызываемых гипероксией, предложен ряд мероприятий, нивелирующих отрицательные эффекты оксигенотерапии. Так, разработан метод добавления к вдыхаемому кислороду небольших количеств углекислоты (карбогенотерапии). Для предотвращения сужения сосудов маточно-плацентарного комплекса рекомендуют вводить вазодилататоры, применять сочетание гипербарической оксигенации с антиоксидантами и другие методы.

Основанием для терапевтического использования карбогена явилось его сосудорасширяющее действие [Stemberg U., 1967]. Добавление к вдыхаемому кислороду небольших концентраций (2—7 об.%) углекислого газа предотвращает снижение P_{O_2} в пуповинной крови. В исследованиях, проведенных в последние годы, показано, что оптимальной концентрацией углекислоты в смеси с кислородом является 7—8 об. % [Рымашевский Н. В. и др., 1985]. При этом отмечается выраженное увеличение объемного кровотока в сосудах матки и повышение в 2 раза напряжения кислорода в крови беременных. Выявлено стимулирующее влияние такой терапии на дыхательные движения плода и его сердечную деятельность. Длительность положительного влияния на гемодинамику матери и плода составляет 6—8 ч. Однако несмотря на положительное действие карбогенотерапии в антенатальном периоде, до настоящего времени отсутствуют данные о воздействии карбогена на метаболизм, тканевое дыхание и состояние центральной

нервной системы плода и новорожденного, поэтому этот метод в настоящее время не находит широкого применения. Кроме этого, следует учитывать, что карбоген возбуждает не только дыхательный, но и сосудодвигательный центры, в связи с чем происходят сужение кровеносных сосудов и повышение артериального давления. С осторожностью следует применять углекислоту и при недостаточной вентиляции легких, поскольку она может накапливаться в организме в избыточном количестве. Это обстоятельство особенно важно учитывать при нарушениях газообмена и метаболизма в плаценте и при нарушениях параплацентарного обмена, поскольку при внутриутробной гипоксии плода в околоплодных водах отмечается высокая концентрация углекислоты. Необходимым условием трансплацентарного транспорта углекислоты является удовлетворительное состояние обмена глюкозы, что не всегда легко определить.

Перспективным, по нашему мнению, является сочетание оксигенотерапии с препаратами токолитического и спазмолитического действия. В исследованиях, проведенных в нашей клинике, установлена возможность уменьшения экспозиции и концентрации кислорода во вдыхаемой воздушно-кислородной смеси при предварительном (за 15—20 мин) токолизе. На фоне сосудорасширяющих средств (теофиллин, эуфиллин и др.) эффект ингаляций кислорода возрастает в 4—6 раз. Следует отметить, что компламин (теониол) не предотвращает вазоконстрикторного эффекта кислорода.

Важное значение в улучшении газообмена имеет концентрация гемоглобина крови, от уровня которого в эритроцитах зависит насыщение крови кислородом. Доказано, что при уровне гемоглобина 50 г/л содержание кислорода в крови составляет 900 мл, а при его величине 150 г/л — 1600 мл [Sullivan S. F., 1972]. Важно также учитывать, что при нарушении маточно-плацентарного кровообращения существенно уменьшается транспорт железа через плаценту [Singla P. W. et al., 1979]. Все это является основанием для включения в комплекс лекарственных средств, применяемых при плацентарной недостаточности, препаратов железа [Горячев В. В., 1978].

С целью устранения тканевой гипоксии широко применяют антигипоксанты (седуксен, этимидол, оксибутират натрия, ГОМК, гутимин и др.). Они снижают потребление кислорода в тканях на 25—35 %, что обуславливает высокую выживаемость плода в условиях кислородной недостаточности. Антигипоксический эффект этих препаратов неодинаков. Действие гутимина основано на подавлении нефосфолирирующего окисления в митохондриях и микросомах клеток организма при сохранении процессов окислительного фосфорилирования. Оксибутират натрия тормозит расщепление γ -окси- и γ -аминомасляной кислот и в процессе обмена превращается в сукцинат, участвующий в транспорте электронов в дыхательной цепи.

Под действием этимидола существенно возрастает утилизация кислорода, особенно в тканях головного мозга.

Нарушения метаболизма могут быть связаны с различными внешними воздействиями, трансформированными через организм матери, и с состоянием обменных процессов в самой плаценте. Необходимым условием для правильного течения беременности, формирования и развития плаценты, роста плода является рациональное, сбалансированное питание. Клинические и экспериментальные исследования показывают, что недостаток и избыток одного или нескольких компонентов, входящих в пищевые продукты, приводят к замедлению либо нарушению роста плода, тормозят развитие таких жизненно важных органов, как мозг, сердце, эндокринные органы, нарушают деятельность важнейших функциональных систем организма. Установлено, что при недостатке в пище углеводов, белков или липидов масса плаценты в отличие от размеров плода не изменяется [Радзинский В. Е. и др., 1982]. Другими словами, показано предпочтительное и первоначальное накопление питательных веществ в плаценте при ее недостаточности, поэтому рациональному питанию следует уделять самое пристальное внимание при лечении плацентарной недостаточности.

Очень важным компонентом лечения, способствующим восстановлению метаболической функции плаценты, является введение глюкозы — главного энергетического продукта, получаемого плодом из организма матери. Глюкоза легко проникает через плаценту, улучшая газообмен плода путем повышения транспорта кислорода к плоду и выведения из его организма углекислоты. Введение глюкозы дает кратковременный сосудорасширяющий эффект, приводит к увеличению содержания гликогена в жизненно важных органах матери и плода, включая плаценту. В то же время избыток кислорода в организме плода и плаценте может оказывать отрицательное воздействие на метаболизм глюкозы, особенно в условиях гипоксии. Это связано с тем, что при интенсивном распаде глюкозы в тканях и крови увеличивается количество лактата, выведение которого через плаценту при нарушении ее функции ограничено. Опасность накопления глюкозы в организме плода обуславливает необходимость регуляции углеводного обмена. В связи с этим подвергается сомнению целесообразность однократного введения концентрированных растворов глюкозы [Федорова М. В., 1983; Рымашевский Н. В., 1987; Robillard J. et al., 1978]. При лечении плацентарной недостаточности предпочтение отдается длительным внутривенным инфузиям изотонических растворов глюкозы, которые оказывают положительное влияние на метаболическую функцию плаценты [Ruckhaberle K.-E. et al., 1973]. Полезным является сочетание инфузии глюкозы с адекватным количеством инсулина, который способствует включению экзогенной и эндогенной глюкозы в энер-

гетический цикл. Инсулин способствует нормализации внутриклеточного обмена, утилизации глюкозы тканями, регулирует обмен калия. Повышая проницаемость клеточных мембран, он улучшает тканевое дыхание и стимулирует процессы фосфорирования.

Регуляции углеводного обмена способствует введение кокарбоксилазы, которая переводит продукты метаболизма глюкозы в аэробный цикл Кребса. Клинико-экспериментальные исследования, проведенные в клинике, показали, что введение кокарбоксилазы способствует сохранению гликогена в печени в результате активации аэробных процессов обмена, более экономичных в энергетическом отношении [Федорова М. В. и др., 1979, 1982].

Стимуляторами метаболических реакций цикла Кребса являются препараты, действие которых направлено на поддержание так называемого алактатного гликолиза. К ним относятся карбоксиллин и глутаминовая кислота. Последняя стимулирует вовлечение лактата в аэробную фазу окисления, помимо этого, она участвует в регуляции азотистого и белкового обмена, способствует синтезу ацетилхолина и АТФ, переносу ионов калия, повышает напряжение кислорода в тканях.

При клинико-экспериментальном изучении белоксинтезирующей функции плаценты при ее недостаточности выявлены изменения уровней циклических аденозин- и гуанозинмонофосфата (цАМФ и цГМФ), общего количества рибосом и мембраносвязанных полирибосом [Радзинский В. Е., Смалько П. Е., 1987]. Степень выраженности и направленности этих изменений зависят от основной патологии беременности или экстрагенитальных заболеваний, явившихся причиной нарушений функции плаценты. В связи с этим в комплексную терапию плацентарной недостаточности рекомендуется включать препараты, стимулирующие синтез белка (фенобарбитал, эстрадиол, метилксантины, алулент, эссенциале и α -токоферол). При снижении уровня общего белка в крови рекомендуют употреблять продукты с большим содержанием белка, и наряду с этим возможно энтеральное применение питательных смесей. В ряде случаев целесообразно внутривенное введение альбумина или плазмы.

Важное значение имеет коррекция нарушений липидного обмена и транспортной функции клеточных мембран плаценты, в частности липидной матрицы клеточных мембран. В связи с этим следует обсудить целесообразность использования α -токоферола, эссенциале и липостабила.

Токоферола ацетат (витамина Е ацетат, α -токоферола ацетат) является природным антиоксидантом. Он участвует в синтезе белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании, обладает способностью тормозить процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). В последние годы препарат широко используют при патологических состояниях, сопровождающихся по-

вышенным содержанием в крови продуктов ПОЛ (гипоксические состояния, гипотрофия новорожденных, гемолитическая болезнь новорожденных, нефропатия и др.). Поскольку при плацентарной недостаточности выявлено нарушение процессов перекисного окисления, применение этого мощного антиоксиданта позволит нормализовать процессы в клеточных мембранах.

Эссенциале — комплексный препарат, содержащий необходимые фосфолипиды (ФЛ), ненасыщенные жирные кислоты и витамины группы В (цианокобаламин, пиридоксин, никотинамид, пантотеновая кислота). Препарат улучшает функцию печени, течение ферментативных реакций, повышает активность аминотрансфераз, улучшает микроциркуляцию, благотворно влияет на общее состояние больных. В связи с этим препарат стали использовать в акушерской практике для лечения нефропатии, хронической гипоксии плода и других состояний. Его применяют с целью стимуляции фосфолипидного обмена у матери и плода. Основанием для его применения явились результаты клинико-экспериментальных исследований, подтвердившие целесообразность включения его в комплекс средств, используемых для лечения плацентарной недостаточности [Айламазян Э. К., 1983; Радзинский В. Е., 1985]. С помощью меченых ^{14}C ФЛ было доказано, что, попав в кровоток матери, они проникают через плацентарный барьер в организм плода и используются там для формирования клеточных мембранных структур легочной ткани. Помимо этого, показано, что ФЛ преодолевают гематоэнцефалический барьер и используются для формирования клеточных структур нервной ткани, т. е. способствуют синтезу эндогенных и нейтральных жиров в организме плода. Применяемый в клинике эссенциале способствует не только повышению содержания общих липидов, нормализации концентрации сфингомиелина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и триглицеридов в крови новорожденных, но и увеличению параметров их физического развития. В плаценте под влиянием комплекса лекарственных средств, включающего эссенциале, нормализуются параметры липидного обмена, процессов биосинтеза циклических нуклеотидов, белков и ряда других веществ.

Из витаминов, кроме перечисленных выше из витаминов группы В, важную роль в регуляции обменных процессов играет аскорбиновая кислота (витамин С). Она участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов и углеводного обмена, регенерации тканей, образовании стероидных гормонов, играет важную роль в нормализации проницаемости микрососудистого русла.

При плацентарной недостаточности, сопровождающейся ЗВУР плода и нарушением его питания, целесообразно применять препараты анаболического действия: фолиевую кислоту, оротат калия, рибоксин. Нестероидные анаболические вещества

стимулируют обменные процессы, в частности белковый обмен. Фолиевая кислота, представляющая собой часть комплекса витаминов группы В, вместе с витамином В₁₂ стимулирует синтез аминокислот (метионин, серин и др.) и нуклеиновых кислот, тем самым нормализуя питание в системе мать—плод.

Оротат калия — соль оротовой кислоты, входящая в состав нуклеиновых кислот. Препарат нормализует синтез белка и является общим стимулятором обменных процессов.

Рибоксин (инозин, инозие-Ф) рассматривают как предшествующий АТФ. Он повышает активность ряда ферментов цикла Кребса, стимулирует синтез нуклеотидов, влияет на внутриклеточный энергетический баланс миокарда. Одновременно оказывает и антигипоксическое действие.

В акушерской практике инозин начинают использовать при нарушениях структуры и функции плаценты. Действие его на миометрий, по-видимому, идентично влиянию на миокард [Николаев Л. Ф. и др., 1980].

Таким образом, при плацентарной недостаточности со сложным патогенезом и многообразием этиологических факторов обоснованной является только комплексная терапия, направленная на нормализацию многих механизмов в системе мать—плацента—плод.

6.2. ЛЕЧЕБНЫЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Лечение хронической плацентарной недостаточности начинают с устранения или уменьшения отрицательного воздействия на структуру и функцию плаценты осложнений беременности и экстрагенитальных заболеваний. Без правильно организованного лечения основной патологии беременности нельзя рассчитывать на нормализацию функции плаценты.

Основу комплексной терапии плацентарной недостаточности составляют мероприятия, направленные на улучшение маточно-плацентарного кровообращения, которого добиваются путем: 1) расширения сосудов в системе маточно- и плодово-плацентарных бассейнов; 2) расслабления мускулатуры матки; 3) улучшения реологических и коагуляционных свойств крови в системе мать—плацента—плод.

Наиболее распространенные методы лечения включают комплекс общегигиенических мероприятий, немедикаментозных и медикаментозных средств воздействия. Важными условиями являются соблюдение беременной женщиной постельного режима в дневное время, устранение физических нагрузок и эмоционального напряжения, включение в рацион питания продуктов, содержащих большое количество белка, прием внутрь достаточного количества жидкости.

Из немедикаментозных средств используют в разных сочетаниях индуктотермию или ультразвуковое воздействие на область почек, электрорелаксацию матки, акупунктуру, электро-

Форез магния, абдоминальную декомпрессию. Физиотерапевтические процедуры проводят курсами продолжительностью 2 нед, через день, в оптимальных для беременных дозах в зависимости от срока гестации. Абдоминальную декомпрессию проводят ежедневно в течение 10—12 дней путем создания отрицательного давления до 9,33 кПа, на 15 с в 1 мин в течение 15 мин. При необходимости длительного лечения ее назначают, начиная с 20—28 нед беременности и до родов, по 2—3 раза в неделю, продолжительность сеанса 30 мин. При этом каждые 30 с в течение 30 мин создают отрицательное давление 5,33—6,67 кПа длительностью 20 с. Терапевтический эффект заключается в увеличении отрицательного давления в брюшной полости, что приводит к усилению интенсивности кровотока в матке и улучшению плацентарной перфузии. Помимо этого, терапия приводит к усилению синтеза эстриола и повышению транспортной функции плаценты.

Из медикаментозных средств, улучшающих маточно- и плодово-плацентарное кровообращение, наиболее эффективен трентал (пентоксифиллин). Он оказывает сосудорасширяющее действие, снижает периферическое сопротивление сосудов, усиливает коллатеральное кровообращение, улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию (тормозит агрегацию тромбоцитов, уменьшает вязкость крови). Его вводят внутривенно в условиях стационара и женской консультации или принимают внутрь.

В стационаре лечение тренталом следует начинать с внутривенных вливаний, а затем переходить на прием внутрь. Длительность терапии в зависимости от эффекта от 4 до 6 нед, из них в течение 5—7 дней проводят инфузионную терапию, а в остальные дни препарат дают внутрь. Внутривенно капельно вводят трентал, растворенный в изотоническом растворе хлорида натрия или 5 % растворе глюкозы. Оптимальным вариантом является введение препарата на реополиглюкине. Его вводят в дозе 0,1 г в виде 2 % раствора в количестве 5 мл в 500 мл одной из инфузионных сред в течение 1,5—3 ч, начиная с 8—10 капель в 1 мин, постепенно увеличивая скорость введения до 20—25 капель в 1 мин в зависимости от самочувствия женщины. С целью пролонгирования эффекта за 20—30 мин до окончания вливания дают таблетку трентала, прием которой повторяют через 6—8 ч до 3 раз в день. Ввиду значительного сосудорасширяющего действия возможно уменьшение кровоснабжения ряда органов, в том числе и матки (синдром «обкрадывания»), для предотвращения которого трентал следует вводить через 30 мин после так называемой жидкостной нагрузки (предварительного введения жидкости, лучше реополиглюкина), а также предварительного внутривенного введения 1 мл 0,06 % раствора коргликона.

В случае отсутствия трентала его можно заменить препаратом сосудорасширяющего, или токолитического действия. Из

сосудорасширяющих средств применяют эуфиллин, который вводят внутривенно в виде 2,4 % раствора по 10 мл капельно в 500 мл 5 % раствора глюкозы или струйно медленно с 10—20 мл 20 % раствора глюкозы. Первый способ введения предпочтительнее, поскольку обеспечивает более длительный эффект. Вливания эуфиллина проводятся ежедневно в течение 10 дней.

С этой же целью применяют компламин (теоникол, ксантинола никотинат) в виде таблеток, которые принимают внутрь по 0,15 г после еды 3 раза в день, либо 15 % раствора, вводимого внутримышечно по 2 мл. Продолжительность курса лечения 14 дней. Следует отметить возможность повышенной чувствительности беременных к препарату, в связи с чем требуется подбор индивидуальных доз компламина. Положительный эффект наблюдается при длительном лечении компламином путем внутривенного капельного введения его в 500 мл 20 % раствора глюкозы с инсулином.

К препаратам токолитического действия (расслабляющим матку) относятся β -миметики: партусистен, алулент, ритодрин, дилатол и др. Небольшие дозы препаратов, не вызывая гипотензивного синдрома, снижают сопротивление сосудов на уровне артериол и приводят к значительному усилению маточно-плацентарного кровотока. Действие каждого из этих препаратов неоднозначно и зависит не только от дозы и способа введения, но и от их фармакодинамики. Максимально быстрый эффект удается получить при внутривенном введении. При приеме внутрь эти препараты всасываются хорошо, но действуют медленнее. При плохой переносимости препарата целесообразно начинать его применение с половинной дозы и принимать внутрь после еды.

Препараты данной группы имеют несколько периодов максимального действия и две—три фазы полураспада — короткую и длинную. Методика применения β -миметиков такая же, как и трентала. В нашей стране наибольшее распространение получил партусистен. Его вводят внутривенно капельно в дозе 0,5 мг в 500 мл 5 % раствора глюкозы со скоростью 10—30 капель в минуту, внутрь назначают по 5 мг 3—4 раза в день.

Среди β -миметиков наиболее постоянное действие на маточно-плацентарное кровообращение оказывает ритодрин. Его вводят внутривенно капельно в дозе 25 мг в 250 мл 5 % раствора глюкозы со скоростью 0,05 мг/мин в первые 10 мин, затем до 0,15 мг/мин. При внутримышечном введении и приеме внутрь разовая доза ритодрина 10 мг. Эффективность препарата зависит от величины диастолического давления, что следует учитывать при его назначении. Небольшие дозы ритодрина улучшают маточно-плацентарный кровоток при высоком диастолическом давлении, средние и большие — при низком. Длительность терапии от 14 до 80 дней. Механизм и характер воздействия ритодрина зависит от фаз его полураспада. При

приеме внутрь он появляется в плазме крови через 20—80 мин и имеет три фазы полураспада — 1, 2 и 4 ч. После внутримышечного введения действие препарата начинается через 5 мин и продолжается всего 2 ч. При внутривенном применении наблюдаются три фазы полураспада: 6—9 мин, 1,7—2,6 ч и более 3 ч [Bardien T. P. et al., 1980].

Применение β -миметиков может привести к уменьшению оксигенации плода в результате перераспределения крови в организме беременной, поэтому их следует сочетать с кардиотоническими средствами и проводить жидкостную нагрузку перед вливанием препаратов. Для усиления маточно-плацентарного кровообращения можно сочетать введение β -миметиков в небольших дозах с сигетином.

При лечении β -миметиками требуется тщательный врачебный контроль за беременными, поскольку, особенно вначале, могут наблюдаться некоторые нежелательные эффекты: нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии, гипотонии; тремор пальцев рук, озноб, тошнота и рвота, головная боль, повышенная возбудимость. Пульс возрастает до 100 в минуту и выше, сердечный выброс увеличивается на 40—70 %, артериальное давление снижается на 10—25 %, периферическое сопротивление сосудов уменьшается на 30—50 %. Следует с осторожностью сочетать эти препараты со стероидными гормонами, диуретиками и дигиталисом. При одновременном назначении препаратов этой группы возможны серьезные осложнения (сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких).

Индивидуальный подбор дозы препаратов и постепенное привыкание к ним довольно быстро приводят к ликвидации побочных явлений. Одновременное применение папавериноподобных соединений, а также β -блокаторов (изоптин, финоптин) уменьшает побочные явления со стороны сердечно-сосудистой системы. Одним из условий проведения токолиза является положение женщины на боку. До начала введения препарата в течение 30 мин следует ввести раствор глюкозы или реополиглюкина и кардиотонические средства (коргликон, изоланид). Одновременно с началом введения β -миметиков внутрь принимают одну таблетку изоптина (финоптин).

Применение β -миметиков должно сопровождаться тщательным обследованием и наблюдением за состоянием матери и плода. Следует учитывать противопоказания к применению β -миметиков, которыми являются кровотечения при беременности, в том числе и преждевременная отслойка плаценты. К соматическим противопоказаниям относятся сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, тиреотоксикоз и нарушения свертывающей системы крови.

β -Миметики не безразличны для плода и новорожденного. На их состоянии неблагоприятно отражается гипотензия у матери, нарушения углеводного обмена, тахикардия. У плодов

иногда возникает аритмия, которая сохраняется в первые 3—4 дня жизни ребенка и исчезает без специального лечения. У новорожденных может наступить гипогликемия, особенно если препарат вводили за 2—5 дней до родов. Это обусловливает необходимость тщательного наблюдения в процессе лечения за состоянием плода и адаптационными процессами у новорожденного в раннем неонатальном периоде.

Важную роль в нарушении гемодинамики плаценты играют реокоагуляционные расстройства. С целью коррекции проводят инфузию низкомолекулярных декстранов (реополиглюкин, реомакродекс, декстран и др.). Под влиянием реополиглюкина в конце беременности кровотоки в различных органах меняется неоднозначно: он значительно увеличивается в плаценте, несколько меньше — в мозге и сердечной мышце. Реополиглюкин вводят внутривенно капельно по 400—500 мл 10 % раствора. В зависимости от степени выраженности плацентарной недостаточности лечение осуществляют ежедневно или 2—4 раза в неделю.

Лучший результат отмечается при сочетанном введении реополиглюкана и гепарина. Гепарин в количестве 10 000 ЕД добавляют в капельницу с реополиглюкином, а затем вводят подкожно по 5000 ЕД через 4—6 ч. Лечение следует проводить под контролем времени свертывания крови, которое необходимо определять каждые 2—3 дня. Об эффективности терапии свидетельствует увеличение времени свертывания в 2 раза, при этом определять его следует не ранее чем через 2—3 ч после инъекции гепарина. В ряде клиник, в том числе и в нашей, имеется опыт длительного применения гепарина по 20 000 ЕД в сутки в течение 3 нед и дольше в условиях стационара [Wernick K. et al., 1975; Berg D., Meltzer V., 1978]. Однако подобную терапию можно проводить лишь под строгим контролем реологических и коагуляционных свойств крови.

Развитию сосудистого ложа миометрия и плаценты, облегчению микроциркуляции способствует также длительное подкожное применение гепарина в сочетании с оральным применением средств, обладающих свойствами антиагрегантов (трентал, теоникол, курантил). Лечение проводят во II—III триместре беременности, длительность курсов 1—7 нед. Используемые дозировки гепарина 15 000—30 000 в сутки относительно безопасны в отношении геморрагических осложнений, но, несмотря на это, требуют гемостазиологического контроля не реже 1 раза в неделю. За 2—3 сут перед родоразрешением гепарин следует отменить. Отмену препарата необходимо проводить путем постепенного снижения его дозы, обязательно сохраняя количество инъекций и интервалы между ними. Имевшиеся в процессе проведения гепаринотерапии признаки относительной гипокоагуляции за это время быстро исчезают, и кровопотеря в родах и при кесаревом сечении не превышает

физиологическую. У новорожденных геморрагические осложнения также не выявляются.

Показаниями к гепаринотерапии при хронической плацентарной недостаточности являются выраженные признаки структурной хронометрической гиперкоагуляции, гиперфибриногемия, хроническая форма синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Противопоказания к применению гепарина: непереносимость препарата, признаки передозировки, исходная гипокоагуляция, наличие опухолей, гемангиома, отсутствие гемостазиологического эффекта, болезни крови, опасные кровотечения и др. Необходимость длительного введения гепаринотерапии в сочетании с антиагрегантами необходимо серьезно обосновать, ее следует проводить в оптимальном режиме и подвергать тщательному гемостазиологическому контролю в условиях специализированного акушерского стационара.

С целью улучшения маточно-плацентарного кровотока применяют курантил (дипиридамо́л), который, проникая через плаценту, оказывает положительное влияние на плод. Важной особенностью препарата является его тормозящее воздействие на агрегацию эритроцитов и тромбоцитов. Курантил применяют длительно в течение 4 нед внутри за 1 ч до еды по 0,025 г 3 раза в день.

С этой же целью используют сигетин (суточная доза 100—200 мг), при этом следует учитывать кратковременность его действия (препарат быстро выводится из организма). Сигетин можно вводить в сочетании с партусистеном и гепарином, что усиливает их терапевтический эффект.

В комплекс терапевтических мероприятий, проводимых при плацентарной недостаточности, следует включать средства, улучшающие газообмен и метаболизм плаценты. К ним относятся оксигенотерапия, применение энергетических продуктов, аминокислот, витаминов и препаратов железа в сочетании со стероидными анаболическими.

Производят ингаляции 50—60 % воздушно-кислородной смесью 1—2 раза в день по 30—40 мин в течение 10 дней. При предварительном введении спазмолитиков за 10—20 мин до начала оксигенотерапии продолжительность ингаляций может быть уменьшена до 15—20 мин.

С целью улучшения функции плаценты и состояния плода применяют гипербарическую оксигенацию, особенно у беременных с пороками сердца. Она обеспечивает сохранение активности дыхательных ферментов, способствует нормализации углеводного обмена. Курс лечения включает 10—15 сеансов (при тяжелых формах сердечно-сосудистой недостаточности 20—25 сеансов). Оксигенация осуществляется при 1,2—1,8 атм., длительность процедуры 60—90 мин.

Положительный эффект при лечении нарушений питательной функции плаценты дают внутривенные капельные влива-

ния глюкозы. Ее назначают в виде 5—10 % раствора в количестве до 1000—1500 мл с инсулином в течение 10—14 дней. Имеются сообщения о применении больших количеств глюкозы (до 2000—2500 мл) [Ruckhaberle К. Е. et al., 1973, 1984]. Хорошо сочетать вливания глюкозы и кокарбоксилазы, которую можно добавлять в капельницу в дозе 0,1 г или вводить внутримышечно в течение 10—14 дней.

Обязательно следует включать в комплекс лечебных мероприятий токоферола ацетат, который вводят внутримышечно по 100—150 мг в течение 7—10 дней или назначают внутрь в капсулах, содержащих 50 % масляный раствор препарата, 3 раза в день в течение 10—14 дней. Хорошее действие на метаболическую функцию плаценты оказывают оротат калия и рибоксин (инозин), которые участвуют в синтезе белковых молекул и являются общими стимуляторами белкового обмена. Оротат калия назначают внутрь по 0,5 г за 1 ч до еды 3 раза в день. Длительность терапии (повторных курсов) составляет от 20 до 40 дней. Рибоксин также назначают внутрь 3 раза в день по 0,2 г в течение 4—6 нед.

Среди незаменимых аминокислот, которые хорошо усваиваются организмом, можно рекомендовать глутаминовую кислоту и метионин. Они включаются в метаболизм плаценты, улучшая окислительно-восстановительные процессы, транспорт кислорода и стимулируя метаболические реакции цикла Кребса. Глутаминовая кислота применяется по 0,5—1 г внутрь 3 раза в день в течение 30 дней, метионин — по 0,5 г внутрь 3 раза в день в течение 10—12 дней повторными курсами с перерывами в 10—12 дней. Целесообразно применять сукцинат натрия, который вводится внутривенно по 1000 мг/кг в виде 5 % раствора. Являясь мощным окислителем, препарат улучшает тканевое дыхание.

Для улучшения дыхательной и метаболической функции плаценты показано назначение витамина С и ряда витаминов группы В. Аскорбиновая кислота (витамин С) назначается внутрь по 0,3 г 3 раза в день или внутривенно с глюкозой в виде 5 % раствора по 1 мл курсами по 10—14 дней. Фолиевая кислота назначается внутрь по 0,001—0,002 г 3 раза в день в течение 10—14 дней отдельными курсами, при этом ее целесообразно сочетать с назначением витамина В₁₂ (цианокобаламина), поскольку фолиевая кислота может вызывать его дефицит. Цианокобаламин назначают внутримышечно по 1 мл 0,01 % раствора через день в течение 10—14 дней. Желательно назначать кальция пантотенат (витамин В₅), который входит в состав кофермента А, играющего важную роль в окислительных процессах. Он назначается внутрь по 0,1—0,2 г 3 раза в день.

Важным является назначение препаратов железа (ферроплекс, конферон, ферроцерон, ферамид). Их назначают длительно от 14 до 30 дней внутрь: ферроплекс по 2 драже 4 раза

в день, конферон по 1 капсуле 3 раза в день, ферроцирон по 0,3 г и ферамид по 0,1 г 3 раза в день. Последние два препарата назначают в течение 20—30 дней. Основанием к применению железа является недостаточное его содержание в продуктах питания. Необходимым в лечении плацентарной недостаточности считается введение фосфолипидов в виде эссенциале, который назначается по 2 капсулы 3—4 раза в день в течение 10—14 дней.

Перечисленные группы препаратов назначают в необходимых комбинациях с тем, чтобы сочеталось энтеральное и парентеральное их введение в количестве не более 6—8 препаратов. При этом следует исходить из представлений о генезе плацентарной недостаточности в каждом отдельном случае. Так, при нарушениях маточно-плацентарного кровообращения назначение дезагрегантов предпочтительно при преимущественных нарушениях в зоне сосудов матки, антикоагулянтов — в зоне межворсинчатого пространства [Вихляева Е. М., 1986].

Наличие сочетанных нарушений является основанием для назначения одновременно ряда препаратов. При выборе способов терапии (медикаментозной и немедикаментозной) следует учитывать осложнения беременности и экстрагенитальные заболевания, явившиеся основной причиной плацентарной недостаточности. Например, при лечении недостаточности маточно-плацентарного кровообращения, вызванного невынашиванием беременности, по-видимому, предпочтение следует отдать партусистену, так как он имеет более выраженную способность снижать тонус миометрия. При позднем гестозе и невысоком исходном артериальном давлении у беременной при необходимости длительного ежедневного воздействия с целью ликвидации нарушений гемореологических свойств крови следует рекомендовать трентал. Особенно тщательно следует подбирать дозу и длительность лечения, к этому вопросу необходимо подходить строго индивидуально. В начале лечения следует обязательно прибегать к коррекции побочных эффектов вазоактивных препаратов назначением соответствующих медикаментозных средств.

Начинать терапию следует в женской консультации сразу же после установления диагноза плацентарной недостаточности или же в стационаре с последующим продолжением его в женской консультации. В любом случае в течение 10—12 дней лечение должно проводиться в акушерском стационаре. Длительность терапии составляет не менее 6 нед. В случае выявления этой патологии и проведения соответствующей терапии во II триместре для закрепления эффекта от первого курса следует лечение плацентарной недостаточности повторить в сроки 32—34 нед. Принимая во внимание большое практическое значение лечения плацентарной недостаточности, считаем необходимым привести примерные схемы лечения.

Схемы лечения плацентарной недостаточности и гипотрофии плода

I. В условиях стационара

1. Лечение основной патологии беременности.
2. Оксигенотерапия: вдыхание увлажненной 60% кислородно-воздушной смеси в течение 30—60 мин 2 раза в день.
3. Препараты, влияющие на энергетический обмен:
фолиевая кислота по 0,002 г 3 раза в день;
глутаминовая кислота по 1 г 3 раза в день или метионин по 0,25—0,5 г 3 раза в день;
галаскорбин по 0,3 г 3 раза в день;
ферроплекс по 2 драже 3 раза в день;
кокарбоксилазы гидрохлорид по 100 мг внутримышечно ежедневно.
4. Вазоактивные препараты: трентал, партусистен, изадрин и др.

В зависимости от степени выраженности гипотрофии плода вазоактивные препараты назначают или внутривенно, или внутрь. С целью предупреждения побочного действия вазоактивных препаратов следует одновременно в течение 7—10 дней внутривенно вводить 1 мл 0,06% раствора коргликона (на глюкозе или изотоническом растворе хлорида натрия) и назначать внутрь изоптин (финоптин) по 1 таблетке 3 раза в день в течение всего времени приема вазоактивных препаратов.

Трентал (2% раствор) вводят внутривенно капельно в 500 мл 5—10% раствора глюкозы в дозе 0,1 г (5 мл), партусистен — в дозе 0,5 мг со скоростью 10—8 капель в 1 мин, постепенно увеличивая скорость введения до 20—25 капель в 1 мин, изадрин назначают внутрь по 0,005 г (под язык до полного рассасывания). Внутривенное введение сочетают с трехкратным приемом препарата внутрь. Продолжительность курса терапии вазоактивными препаратами 4—6 нед, из них в течение 5—7 дней проводят инфузионную терапию, а в остальные дни препараты дают внутрь.

5. Реополиглюкин по 400—500 мл 10% раствора внутривенно капельно ежедневно или 2—3 раза в неделю (можно применять и в качестве «жидкостной нагрузки» перед вливанием вазоактивных и токолитических препаратов).
6. Плазма концентрированная нативная 150 мл внутривенно капельно при низком содержании белка в крови. При введении больших доз глюкозы ее применяют с инсулином в дозе 1 ЕД на 4 г сухого вещества глюкозы.

II. В условиях женской консультации

1. Диета, богатая белком и витаминами (отварное мясо, рыба, творог).
2. Диатермия околопочечной области — 10 сеансов в чередовании с УФО (10 сеансов).

3. Внутривенное медленное вливание глюкозы 40% 20 мл с коргликоном 0,06% 0,5 мл ежедневно или через день (10 инъекций).
4. Кокарбоксилазы гидрохлорид внутримышечно по 50—100 мг ежедневно в течение 10—14 дней.
5. Эуфиллин по 0,15 г внутрь 2 раза в день и по 0,2 г в свечах на ночь в течение 14 дней.
6. Трентал по 1 таблетке 3 раза или изадрин по 0,005 г 3 раза в день в сочетании с финоптином (изоптином).
7. Оротат калия по 0,5 г или рибоксин по 0,2 г 3 раза в день.
8. Метионин по 1—2 таблетки 3 раза в день.
9. Ферроплекс, конферон по 1 таблетке 3 раза в день.
10. Аскорутин по 0,05 г 3 раза в день.

В случае отсутствия эффекта в течение 2 нед показана госпитализация.

Следует остановиться на лечении нарушений развития, метаболизма и газообмена плода путем интраамниального введения лекарственных препаратов и питательных средств, которое может быть осуществлено при значительных структурных изменениях в плаценте. Существование активного параплацентарного обмена является основанием к использованию этого способа лечения тяжелых форм плацентарной недостаточности. Предпосылкой к внедрению в клиническую практику интраамниального введения препаратов является серия экспериментальных исследований с изотопами метионина и лейцина, в которых было показано, что в результате введения их в полость амниона содержание этих незаменимых аминокислот в белках различных органов и тканей плода было в 100—200 раз выше, чем при внутривенном их применении [Margaria E. et al., 1975; R. Lev et al., 1980]. С целью лечения плацентарной недостаточности и внутриутробной гипотрофии плода капельно интраамниально вводятся растворы аминокислот с положительным эффектом. М. Massobrio и соавт. (1975) предлагают начинать лечение с 29—30 нед беременности, повторяя введение раствора аминокислот от 5 до 8 раз через 1—3 дня в количестве 50 мл после предварительной аспирации такого же количества амниотической жидкости. Делаются попытки параплацентарной оксигенации плода в родах для лечения хронической гипоксии плода путем введения в полость амниона околоплодных вод, насыщенных кислородом [Абрамченко В. В. и др., 1989].

Необходимо отметить, что замещение или дополнение транспортной функции плаценты пока не нашло широкого применения и нуждается в дальнейших исследованиях.

Сравнительный анализ результатов различных лечебных мероприятий, проведенных с использованием компьютера с соответствующим программным обеспечением у беременных с плацентарной недостаточностью, выявил зависимость эффективности терапии от времени ее начала и длительности проведения, степени выраженности клинических проявлений синдрома и тя-

жести основного заболевания, а также от сочетания медикаментозных средств.

Лучшие результаты лечения в отношении роста плода наблюдаются при раннем ее начале и при проведении первого курса терапии до 26-недельного срока беременности. Лечение в более поздние сроки в меньшей степени оказывает влияние на рост плода. Повторный курс терапии в 32—34 нед беременности является столь же эффективным, как и первый курс. Начало лечения плацентарной недостаточности в 35—36 нед беременности практически не влияет на дальнейший рост плода, однако существенно улучшает его состояние и повышает устойчивость к гипоксии. Под влиянием терапии улучшается сердечная деятельность плода. Оценка КТГ по шкале Фишера возрастает на 2—3 балла и достигает в среднем $7,8 \pm 0,35$ балла (при $5,8 \pm 0,2$ балла до лечения). Существенно улучшается двигательная активность плода, включая дыхательные движения.

Состояние плода зависит не только от лечения, но от степени тяжести основного заболевания. Если при угрозе прерывания положительный эффект терапии наступает практически у всех беременных, а при нефропатии легкой степени — у $\frac{2}{3}$, то при среднетяжелом течении нефропатии — лишь у половины больных. Улучшение двигательной и дыхательной активности не наступило у плодов с ЗВУР III степени.

Анализ результатов исследования биофизического профиля (БФП) плода, проведенного после лечения беременных с его гипотрофией, выявил повышение его суммарной оценки до нормальных величин, за исключением тех наблюдений, где отмечалась выраженная ЗВУР плода. Улучшение БФП плода происходило за счет появления реактивного нестрессового теста, увеличения параметров дыхательной активности плода и генерализованных движений. При угрозе прерывания беременности наиболее чувствительными препаратами БФП плода являются дыхательные движения, тонус плода и данные НСТ. Среди беременных, которым проводилась терапия после 35 нед беременности, лишь у 5% дети родились в состоянии легкой асфиксии (оценка по шкале Апгар 5—7 баллов).

Компьютерный анализ влияния длительности терапии плацентарной недостаточности на рост и развитие плода показал, что существенный прирост бипариетального размера головки, диаметра груди и живота отмечается лишь у беременных, получавших комплексную терапию в течение не менее 10 дней. У остальных беременных отмечается непостоянный прирост размеров плода через 2 нед после начала применения лекарственных препаратов, но этот эффект является временным.

Важен состав применяемых средств. Под влиянием комплексной терапии без вазоактивных препаратов, включающей внутривенные вливания глюкозы с сердечными гликозидами, зуфиллина, кокарбоксилазы, реополиглюкина, плазмы или альбумина, назначение препаратов железа, оротата калия и метио-

Таблица 6.2

МАССА ТЕЛА НОВОРОЖДЕННЫХ (В ГРАММАХ) ПРИ ЗВУР ПЛОДА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА ($M \pm m$)

Метод лечения	Преждевременные роды (35—37 нед)	Своевременные роды (38—40 нед)
Без лечения (лечение основной патологии)	1800 \pm 54	2450 \pm 60
Комплексное лечение без вазоактивных средств	1960 \pm 61	2580 \pm 58
Комплексное лечение с вазоактивными средствами	2080 \pm 52	2940 \pm 64

нина, наблюдается умеренное увеличение размеров плода, особенно начиная с 33—34 нед беременности. При этом отмечается равномерный прирост БПР головки и диаметра живота плода до 39—40 нед беременности. В меньшей мере увеличиваются размеры груди плода. Темп прироста этих размеров не отличается от такового у здоровых плодов. Улучшение развития плода связано с положительным влиянием проводимой терапии на размеры плаценты: с 33—34 нед наблюдается увеличение толщины плаценты, размеры которой приближаются к нормальным. Однако проводимая терапия не оказала существенного влияния на продукцию плацентарного лактогена, прогестерона и эстрадиола. Несколько повысилась концентрация Э₃ и снизился уровень СТГ. В результате все дети родились в удовлетворительном состоянии (оценка по шкале Апгар была 7—9 баллов). Масса тела преждевременно и своевременно родившихся детей была несколько выше, чем у новорожденных с признаками внутриутробной гипотрофии, которые не получали специального лечения в антенатальном периоде (табл. 6.2).

Лучший эффект наблюдается при включении в комплекс лечебных мероприятий вазоактивных препаратов (трентал, партусистен, изадрин). Масса тела недоношенных была в таких случаях на 280 г выше, чем в контрольной группе (без лечения плацентарной недостаточности) и на 120 г превышала массу новорожденных при использовании комплексной терапии без вазоактивных средств. Существенный рост плода по данным ультразвукового исследования наблюдается в 25—26 нед у беременных при проведении первого курса терапии. При этом значительно увеличиваются все размеры плода, но в большей мере диаметры груди и живота. Проведение второго курса терапии в сроки беременности от 30 до 33 нед также приводит к значительному увеличению размеров плода, однако в последующие недели беременности темпы развития плода не отличаются от таковых здоровых плодов. Толщина плаценты увеличивается в меньшей мере, чем в предшествующей группе. Существенных различий в уровне гормонов при использовании

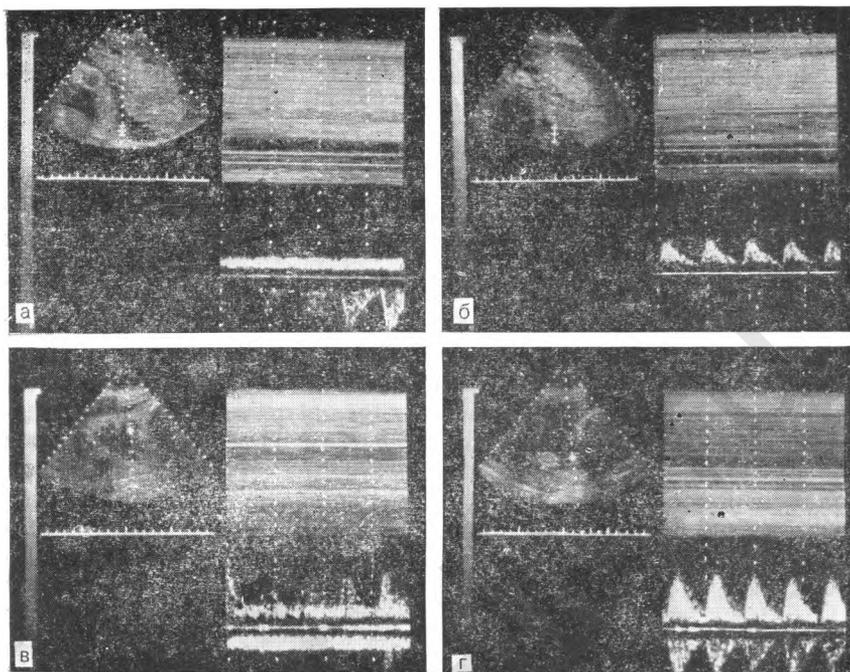


Рис. 6.5. Допплерограммы кровотока в сосудах пуповины при плацентарной недостаточности.

а, б — вена и артерия до лечения; в, г — на фоне лечения.

различных схем лечения с вазоактивными препаратами и без них не выявляется. Также отсутствуют изменения в концентрации плацентарного лактогена, эстридиола и прогестерона. Выявлена тенденция к нормализации уровня эстриола, что является отражением улучшения состояния фетоплацентарной системы. При ультразвуковом исследовании кровотока в сосудах пуповины выявлено, что под действием вазоактивных препаратов в период их максимального воздействия на маточно-плацентарное кровообращение пульсаторный индекс снижается в 1,2—1,5 раза (рис. 6.5). Заметно возрастает пульсаторный поток, особенно в диастолу сердца плода, что является свидетельством уменьшения периферического сопротивления сосудов в плаценте. Возможно, помимо вазодилатации спазмированных сосудов под действием вазоактивных препаратов, особенно трентала, происходит повышение эластичности стенок сосудов фетоплацентарного кровообращения. Постепенно этот эффект снижается и полностью исчезает через 1,5—2 ч при введении трентала и через 1—1,5 ч при введении алулента или партусистена.

Подтверждением вазоактивного эффекта терапии явились результаты сравнительного изучения микрососудистого русла и

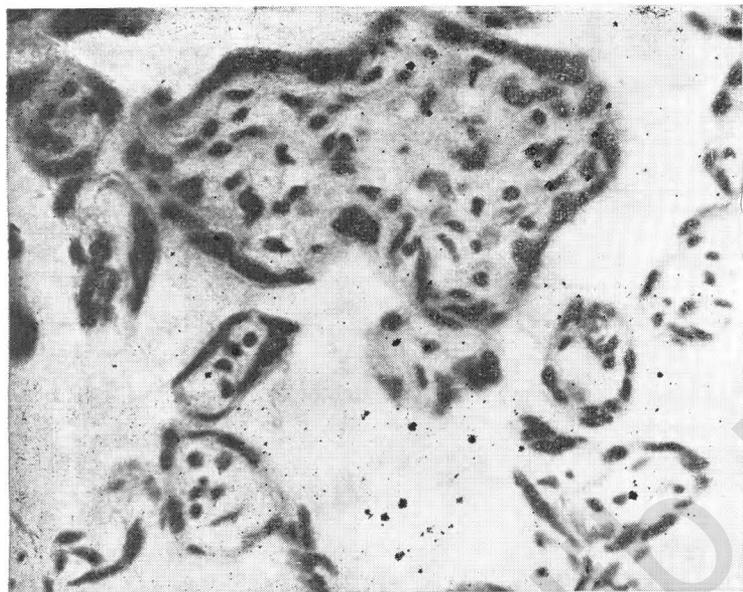


Рис. 6.6. Микроскопическое строение плаценты при физиологической беременности. $\times 200$.

морфоструктуры плацент, полученных у здоровых рожениц (контрольная группа), у женщин со сниженным маточно-плацентарным кровотоком (объемный кровоток межворсинчатого пространства уменьшен на 30% и более) без специального лечения и после комплексной терапии. Морфологическая картина плаценты беременных с недостаточностью маточно-плацентарного кровообращения, не получавших специальной терапии, значительно отличается от контрольной группы (рис. 6.6).

В ряде крупных сосудов происходит слущивание эпителия, возникают тромбозы (рис. 6.7). В мелких сосудах наблюдаются склеротические изменения, в результате чего капилляры ворсин не спадаются (рис. 6.8), в то время как в препаратах плацент здоровых рожениц капилляры ворсин находятся в спавшемся состоянии. Наряду с этим регистрируются расширенные фибриноидные скопления в тканях ворсин и стенках сосудов вплоть до некроза, иногда фибриноид отделяет ворсины от межворсинчатого пространства (рис. 6.9). Наряду с инфарктами в ряде участков плаценты обнаруживается компактное расположение ворсин, свидетельствующее о компенсаторной пролиферации. Обнаруживается также большое количество мелких и крупных петрификатов и инфарктов. В стенках крупных сосудов заметны различные изменения: разрастание мышечной оболочки, стромы, инфильтрация клетками крови. Отмечается уменьшение объема межворсинчатого пространства. Такие патологические измене-

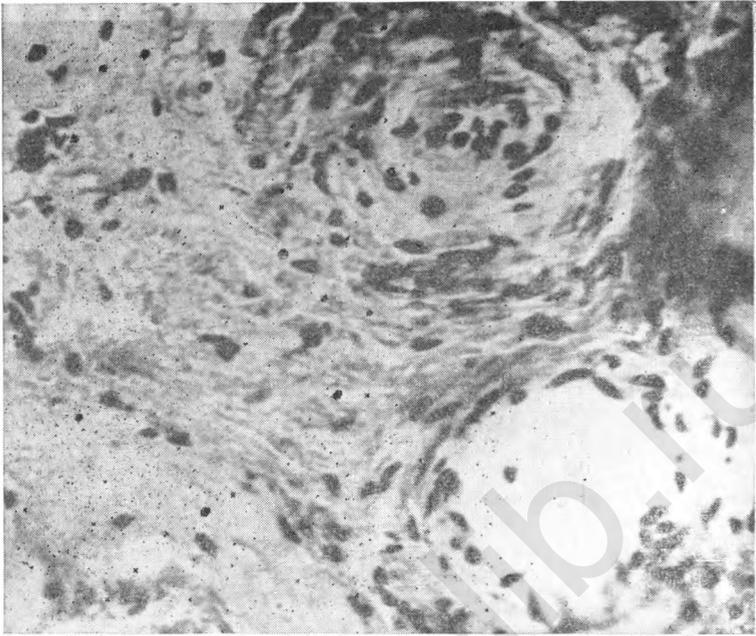


Рис. 6.7. Организованный тромб в крупном сосуде плаценты. $\times 200$.

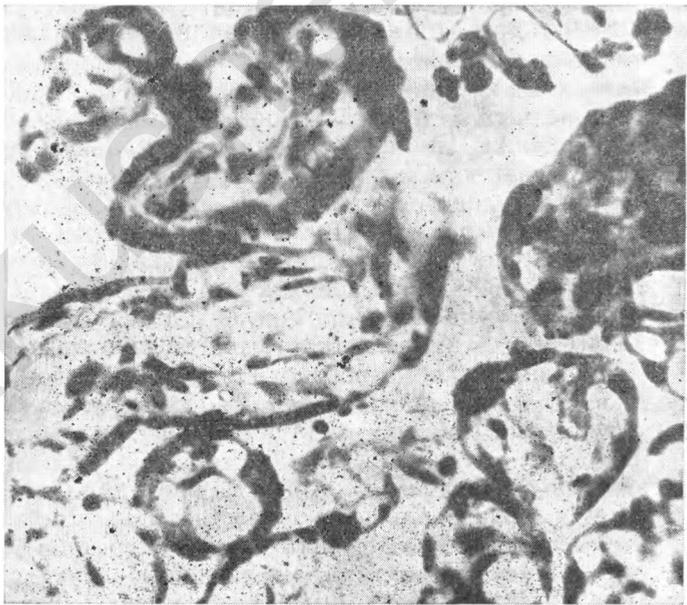


Рис. 6.8. Расширенные, склеротически измененные сосуды плаценты. $\times 200$.

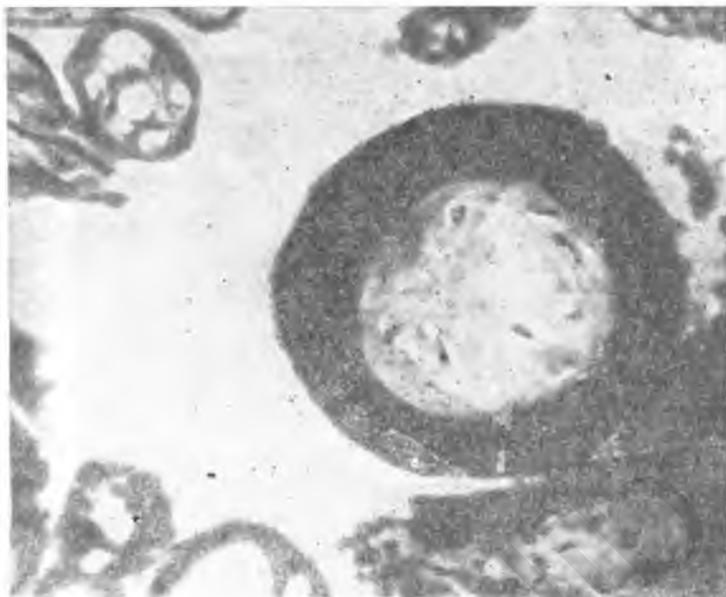


Рис. 6.9. Поперечный срез ворсины, отделенной фибриноидом от межворсинчатого пространства. $\times 200$.

ния в плаценте обнаруживают независимо от характера осложнений беременности. Чем больше было снижено маточно-плацентарное кровообращение, тем чаще выявлены участки плаценты с вышеописанными нарушениями.

Во всех плацентах рожениц, получивших во время беременности комплексную терапию с включением вазоактивных препаратов, отмечается меньшая выраженность или даже отсутствие деструктивных изменений. В препаратах большая часть капилляров ворсин находится в спавшемся состоянии (рис. 6.10). В ряде участков с дегенерацией ворсин склероз слабо выражен. Одновременно с этим отмечается увеличение диаметров вен (рис. 6.11) и утолщение стенок артерий (рис. 6.12). Таким образом, несмотря на проводимую патогенетически обоснованную терапию, патология сосудов в плаценте сохраняется.

На материнской стороне плаценты обнаружены небольшие петрификаты пролиферации эпителия ворсин при наличии достаточного объема межворсинчатого пространства. Важно отметить, что в тканях плаценты и интерстиции сосудов практически во всех полях зрения препаратов не наблюдается явлений гипергидратации, что свидетельствует о достаточной перфузии тканей и ненарушенной гуморальной регуляции.

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что нормализация маточно-плацентарного кровообращения с по-

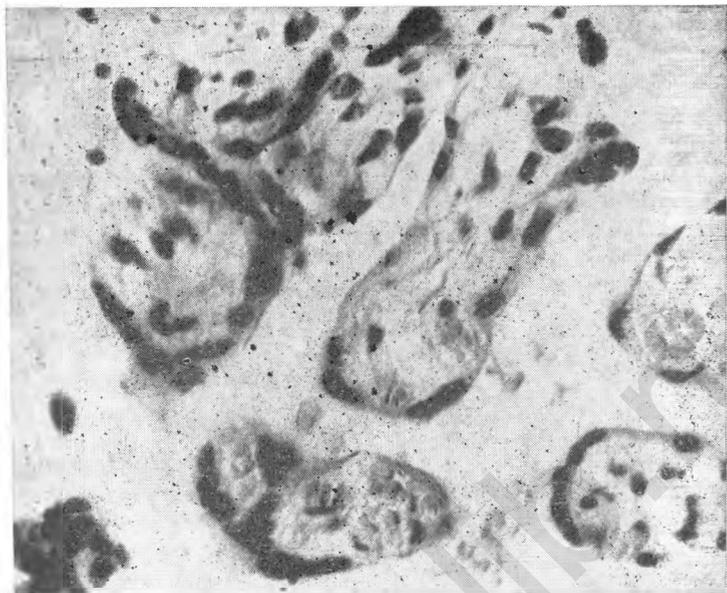


Рис. 6.10. Ворсинки хориона
после применения вазоактивных препаратов. $\times 200$.

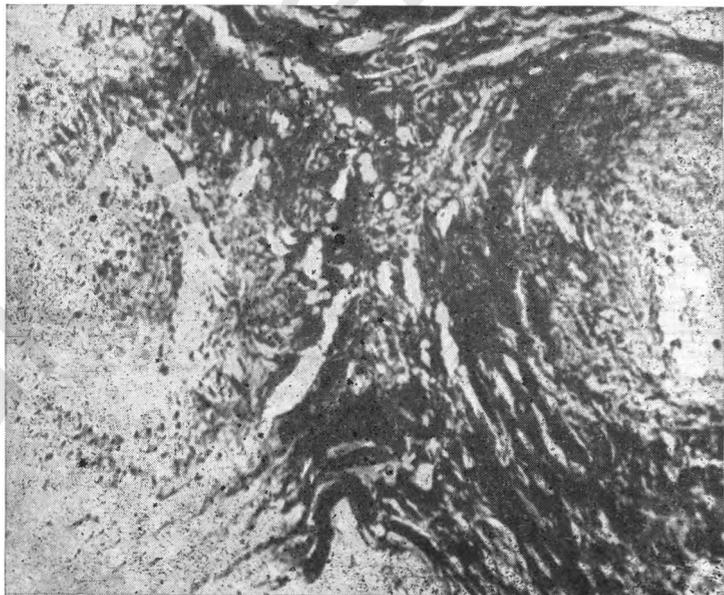


Рис. 6.11. Участок плаценты при доношенной беременности.
Поперечный срез вены. $\times 400$.

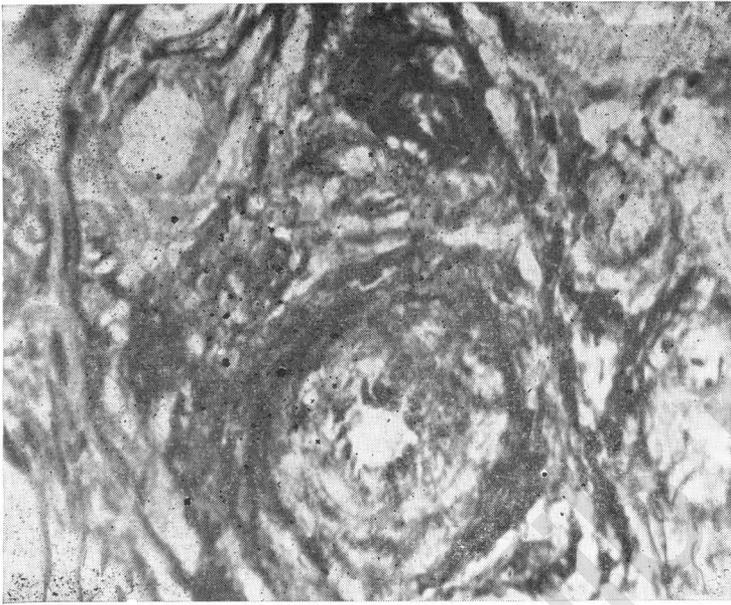


Рис. 6.12. Участок плаценты при доношенной беременности.
Поперечный срез артерии. $\times 400$.

мощью описанной выше терапии способствует восстановлению нарушенного обмена между организмами матери и плода.

Следует отметить, что у ряда беременных не наблюдается эффекта от лечения плацентарной недостаточности, проявляющейся ЗВУР плода. Как правило, здесь речь идет об идиопатической форме ЗВУР плода III степени тяжести. Эта форма патологии нередко сочетается с аномалиями развития плода и наблюдается у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (нарушения менструальной функции, привычные выкидыши, антенатальная гибель плода при предшествующих беременностях и др.). Аналогичная ситуация имеется и у беременных с тяжелыми формами позднего гестоза и при больших размерах интерстициальной миомы матки.

Проведенный с помощью компьютера анализ результатов применения гепарина у беременных с плацентарной недостаточностью (препарат назначался в суточной дозе 20 000 ЕД в течение 6—21 дней) не выявил существенного влияния препарата на рост плода. В то же время нормализация гемостазиологических параметров крови у таких беременных значительно улучшила состояние плода: нормализовались параметры КТГ, нестрессовый тест становился реактивным, функциональные пробы свидетельствовали о хороших компенсаторных возможностях системы мать—плод.

Результаты применения описанной тактики ведения беременности при плацентарной недостаточности и оценка результатов лечения в зависимости от клинических проявлений синдрома показали обоснованность проводимых мероприятий. У большинства наблюдавшихся женщин беременность закончилась рождением здорового ребенка. Частота асфиксии составила 1,7%. Однако перинатальная смертность была высокой — 102%. У всех погибших плодов и новорожденных наблюдались признаки внутриутробной гипотрофии III—IV степени тяжести. Антенатальная гибель произошла в 6,8% наблюдений при первичной плацентарной недостаточности с синдромом ЗВУР плода III степени, которая сочеталась с аномалиями развития. Интранатальная гибель составила 0,8%, постнатальная — 2,6%. Причинами гибели новорожденных были синдром дыхательных расстройств и внутриутробная гипотрофия плода III—IV степени. Полученные данные свидетельствуют о необходимости медико-генетической консультации беременных с первичной плацентарной недостаточностью, а также тщательного ультразвукового и биохимического обследования для раннего выявления аномалий развития.

В целом применяемая комплексная терапия хронической плацентарной недостаточности позволяет устранить ЗВУР плода у каждой третьей беременной, внутриутробную гипоксию плода — у 85%. Наибольшие трудности при лечении ЗВУР плода возникают у беременных с пиелонефритом и угрозой прерывания в течение всей беременности, а также с идиопатической формой данного синдрома.

Следует отметить, что эффективное лечение основной патологии беременности, явившейся причиной развития плацентарной недостаточности, также оказывает положительное влияние на рост и развитие плода (табл. 6.3).

Таблица 6.3

ЧАСТОТА ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОТРОФИИ (В ПРОЦЕНТАХ)
У НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ЗВУР ПЛОДА

Метод лечения	Здоровые новорожденные	Новорожденные с гипотрофией	
		I степени	II—III степени
Лечение основной патологии	25	50	25
Лечение основной патологии и плацентарной недостаточности	44,4	27,8	27,8

Как видно из данных, представленных в табл. 6.3, при проведении терапии основной патологии в среднем каждый четвертый ребенок рождается без признаков внутриутробной гипотрофии. Дополнительное назначение комплексной терапии плацентарной недостаточности в 1,8 раза повышает частоту

рождения детей с нормальными параметрами массы тела. Однако следует отметить практически одинаковый эффект при лечении ЗВУР плода II—III степени тяжести. Наши наблюдения показали, что эффект от лечения ЗВУР плода I степени достигает 95 %, II степени — 80 %, при этом с нормальной массой тела рождается 50% детей, с признаками внутриутробной гипотрофии I степени — 30% и II степени — 20%. В результате лечения ЗВУР плода III степени удается добиться рождения детей с явлениями внутриутробной гипотрофии II степени лишь у каждой шестой женщины. У остальных беременных положительный эффект терапии проявляется в виде кратковременного улучшения сердечной деятельности и двигательной активности плода. Поэтому при ЗВУР плода III степени необходимо своевременно ставить вопрос о досрочном родоразрешении. Способ и сроки родоразрешения решаются в каждом наблюдении индивидуально в зависимости от состояния матери и плода.

Профилактика плацентарной недостаточности в основном проводится в амбулаторных условиях, при этом большая роль отводится женской консультации. Предупреждением нарушенной структуры и функции плаценты следует заниматься и в акушерском стационаре. Необходимо строго исключение влияния вредных факторов незадолго до предполагаемой беременности, что особенно важно перед зачатием и в первые недели беременности. Полезны беседы о вреде курения, приеме алкоголя и медикаментов во время беременности.

Одним из важных профилактических мероприятий являются выделение и взятие на диспансерный учет беременных группы высокого риска в отношении развития плацентарной недостаточности. Как показали наши скрининговые исследования, группу риска по развитию первичной и отчасти вторичной плацентарной недостаточности составляют беременные женщины с неблагоприятным акушерским анамнезом, гинекологическими и некоторыми экстрагенитальными заболеваниями. В группу риска по развитию вторичной плацентарной недостаточности относятся женщины с осложненным течением беременности.

К неблагоприятным факторам акушерского анамнеза относятся самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды, неразвивающаяся беременность, включая антенатальную гибель плода, внематочная беременность и рождение маловесных детей в прешествующие роды.

Среди гинекологических заболеваний существенную роль в развитии плацентарной недостаточности играют воспалительные заболевания половых органов и расстройства менструальной функции. По-видимому, изменения в организме женщины, обусловившие возникновение перечисленных осложнений, являются и причиной нарушения плацентации и васкуляризации плаценты. Анализ наших наблюдений показал четкую зависимость частоты синдрома плацентарной недостаточности от осо-

Таблица 6.4

ЧАСТОТА (В ПРОЦЕНТАХ) СИНДРОМА ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПОВТОРНОРОДЯЩИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА

Анамнез	Без признаков ПН	С признаками ПН
Благоприятный анамнез	80	20
Неблагоприятный акушерский анамнез	62,3	37,7
Наличие гинекологических заболеваний	59,8	40,2
Неблагоприятный акушерский и гинекологический анамнез	43,6	56,4

бенностей акушерско-гинекологического анамнеза (табл. 6.4). Наиболее неблагоприятными являются сочетания гинекологических заболеваний и отягощенного акушерского анамнеза. Более чем у половины этих женщин развивается плацентарная недостаточность, что в $2\frac{1}{2}$ раза чаще, чем у беременных с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Следует отметить, что среди этого контингента женщин особого внимания заслуживают беременные, имевшие самопроизвольные выкидыши и антенатальную гибель плода в анамнезе, поскольку у них плацентарная недостаточность развивается соответственно в 42,6 и 48% наблюдений.

Группу риска в отношении развития плацентарной недостаточности составляют беременные с миомой матки. Несмотря на относительно низкую частоту ЗВУР плода, нарушения функции плаценты наблюдаются у 46% беременных с интерстициальным расположением миоматозных узлов.

Несомненно, к группе риска относятся также беременные с гипертонической болезнью, гломеруло- и пиелонефритом, артериальной гипотонией, ожирением III степени и с пороками сердца, осложненными нарушением кровообращения и газообмена в организме матери. Подтверждением этого является большая частота ЗВУР плода, почти в 2 раза превышающая общепопуляционную, а также осложненное течение беременности. Частота плацентарной недостаточности при экстрагенитальных заболеваниях достигает 37—60%.

Большая частота и разнообразие форм плацентарной недостаточности позволяют отнести беременных с сахарным диабетом к особой высокой категории риска. Это не относится к беременным с инсулинезависимыми формами заболевания.

Нарушения созревания, структуры и функции плаценты при изосерологической несовместимости крови матери и плода, особенно по резус-фактору, являются основанием для выделения этих беременных в группу риска. Плацентарная недостаточность у них развивается в 54,5% наблюдений.

Таблица 6.5

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕФРОПАТИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА БЕРЕМЕННОСТИ

Срок беременности, нед	Частота, %	Срок беременности, нед	Частота, %
14—16	26,4	23—25	11,4
17—19	32,1	26—28	5,2
20—22	21,8	Более 29	3,1

Среди патологий беременности, играющих существенную роль в развитии вторичной плацентарной недостаточности, помимо изосерологической несовместимости крови матери и плода, следует выделить поздние гестозы, угрозу прерывания беременности, низкую плацентацию и многоплодную беременность. При этом к группе риска следует относить беременных с рано возникшей и длительно протекающей нефропатией. Популяционные исследования показали, что поздний гестоз в основном развивается во втором триместре беременности. Среди всех беременных с нефропатией первые ее симптомы у 93,7% появляются до 26 нед (табл. 6.5).

В литературе обсуждается вопрос о влиянии тяжести и длительности гестоза на степень выраженности нарушений в плаценте и состоянии плода. Выявлена тесная корреляционная зависимость между морфологическими изменениями в плаценте и тяжестью гестоза [Павлова Т. Н., 1987]. В то же время функциональное состояние плаценты зависит как от тяжести, так и от длительности течения этой патологии беременности, поскольку оно обусловлено сохранностью в ней компенсаторных механизмов. Наши наблюдения [Савельева Г. М. и др., 1984] показали, что снижение объемного кровотока межворсинчатого пространства плаценты наблюдается с одинаковой частотой и при кратковременном течении тяжелых форм гестоза, и при нефропатии легкой степени тяжести с длительным (8 нед и более) течением. Поэтому важным является взятие на учет всех беременных, у которых во II триместре появились первые симптомы нефропатии.

В группу риска должны включаться все беременные с длительно протекающей (в I и II триместрах) угрозой прерывания беременности, поскольку эта патология может явиться и единственным клиническим проявлением плацентарной недостаточности. В этом отношении следует обратить особое внимание на беременных с сочетанной патологией.

Низкая локализация плаценты создает предпосылки к недостаточному развитию плацентарной ткани, в частности, ее васкуляризации. Это особенно относится к беременным, у которых плацента расположена на задней стенке матки и возможности к ее миграции ограничены.

Многоплодная беременность является естественной моделью плацентарной недостаточности в результате неадекватного удовлетворения потребностей двух или более растущих организмов. Частота плацентарной недостаточности при этом достигает 73,1%, а ЗВУР одного или двух плодов — 30,9% [Фукс М. А., 1988]. Отмечается большая частота (35,3%) неравномерного развития плодов, врожденной патологии плодов-близнецов (11,5%) и антенатальной гибели одного из плодов (4,1%). Это обусловлено в основном морфофункциональными нарушениями в плаценте.

Определенную роль в морфофункциональных нарушениях в плаценте играют инфекционные заболевания или обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний во время беременности. Здесь четко прослеживается связь между заболеванием и выраженностью акушерской патологии. Наши исследования показали, что если при однократном заболевании плацентарная недостаточность развивается лишь у 18% беременных, то при повторном и длительном течении — у 42%.

Следует включить в группы риска в отношении развития плацентарной недостаточности беременных старше 35 лет (особенно первобеременных), а также многорожавших и женщин при индуцированной беременности. Большого внимания в отношении недоразвития плода и плаценты заслуживают юные первородящие, женщины маленького роста (менее 155 см) и пониженного питания (масса тела менее 55 кг).

Следовательно, к группе риска в отношении плацентарной недостаточности относится большое количество беременных, выявление которых должно проводиться при первой же явке женщины к врачу женской консультации, еще лучше до наступления беременности. Взятие их на особое диспансерное наблюдение позволяет избежать отрицательных влияний факторов риска на рост и состояние плода.

Важным условием профилактики плацентарной недостаточности является подготовка женщины к планируемой беременности, своевременное выявление девушек-подростков и женщин детородного возраста с экстрагенитальными и хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями и заблаговременное их лечение совместно с терапевтами и специалистами другого профиля. Следует проводить до и с началом беременности санацию очагов инфекции, лечение хронических заболеваний. Большая работа должна проводиться в женской консультации по диспансерному наблюдению всех женщин после самопроизвольных выкидышей, внематочной и неразвивающейся беременности, антенатальной гибели плода и рождения маловесного ребенка, после преждевременных родов. Необходимо полноценное обследование их и лечение до наступления беременности.

С наступлением беременности необходимо разъяснять роль полноценного и несколько удлиненного сна, полноценного сбалансированного питания. Здоровье матери и плода в большой

Таблица 6.6

ЧАСТОТА (В ПРОЦЕНТАХ) ВНУТРИУТРОБНОЙ
ГИПОТРОФИИ НОВОРОЖДЕННЫХ У РОДИЛЬНИЦ
ГРУППЫ РИСКА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МЕРОПРИЯТИЙ
ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Профилактика	Здоровые новорожденные	Новорожденные с гипотрофией	
		I степени	II—III степени
Не проводилась	84,5	8,8	6,7
Проводилась	95,7	4,3	—

мере зависит от качества и в меньшей степени от количества принимаемой пищи, калорийность которой в первой половине беременности должна составлять приблизительно 2300 ккал/сут, во второй половине — 2800—3000 ккал/сут [Бодяжина В. И., 1984].

Во время беременности большие затраты расходуются на рост и развитие плода и плаценты, матки и молочных желез. Количество необходимой для этого энергии прогрессивно увеличивается до 30 нед беременности, после чего наблюдается некоторое снижение в ее потребности. Приблизительно к этому же сроку (к началу 28 нед) наблюдается максимальный темп дифференцировки концевых ворсин хориона, также требующий энергетического материала. Затраты энергии в течение беременности покрываются в основном за счет жиров, в меньшей мере за счет углеводов. Белки накапливаются в организме матери и плода с постоянной скоростью в течение всей беременности. Поэтому в пищевом рационе они должны занимать определенное место. Ежедневное употребление белка должно достигать не менее 200 г в виде мясных, рыбных продуктов. Ежедневное употребление 0,5—0,75 л молока и творога (до 200 г) дополняет рацион легкоусвояемыми продуктами, содержащими белок. Следует помнить, что белковый дефицит может развиться даже при достаточном поступлении в организм белка с пищей, но при низкой ее калорийности вследствие недостаточного поступления жиров и углеводов. В этих случаях большая часть аминокислот дезаминируется для покрытия высоких энергетических затрат. В связи с этим обязательным является включение в пищевой рацион каши (до 4 раз в неделю), овощей, растительного и сливочного масла.

В то же время избыточное потребление жиров и углеводов (мучные продукты в виде пирожных, белого хлеба, сахара) нарушает обменные процессы и приводит к избыточной прибавке массы тела. При отсутствии возможности обеспечить правильное питание беременной с высоким содержанием белка

Таблица 6.7

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Препарат	Разовая доза	Способ применения	Количество приемов в сутки	Длительность лечения
I. Вазоактивные препараты				
Эуфиллин (2,4 % раствор)	5—10 мл	С 10—20 мл 20 % раствора глюкозы внутривенно струйно медленно (в течение 4—6 мин)	1	10 дней
Эуфиллин (2,4 % раствор)	10 мл	Внутривенно капельно в 500 мл 5 % раствора глюкозы (в течение 2—2,5 ч)	1	10 >
Ксантинола никотинат (теоникол, компламин)	0,15 г	Внутрь (после еды, не разжевывая)	3	14 >
Ксантинола никотинат (компламин 15 % раствор)	2 мл	Внутримышечно	1—2	14 >
Трентал	0,1 г	Внутрь (после еды, не разжевывая)	3	4—6 >
Трентал (2 % раствор)	5 мл (0,1 г)	Внутривенно капельно в 500 мл 5 % раствора глюкозы в течение 1,5—3 ч	1	7—14 >
II. Препараты токолитического действия (β-миметики)				
Партусистен	0,5 мг	Внутривенно капельно в 500 мл 5 % раствора глюкозы (по 15—20 капель в минуту)	1	6—10 >
Партусистен (таблетки)	5 мг	Внутрь	3—4	4—6 нед
Изадрин (таблетки)	0,005 г	Внутрь (под язык до полного рассасывания)	3—4	4—6 >

III. Средства, влияющие на реокоагуляционные свойства

Реополиглюкин	400—500 мл	Внутривенно капельно	1	6—14 дней
Гепарин	5000—10 000 ЕД	Под кожу	Каждые 6 ч	Под контролем
Гепарин	10 000—20 000 ЕД	Внутривенно капельно с 400 мл реополиглюкина	1, с переходом на подкожное введение	2—3 раза в неделю под контролем коагулограммы
Курантил	0,025 г	Внутри натошак за 1 ч до еды	3	До 4 нед

IV. Средства, улучшающие газообмен и метаболизм

Кислородно-воздушная смесь (смесь 50—60 %)		Ингаляции	1—2	10 дней
Кокарбоксылазы гидрохлорид (раствор)	0,1 г	Струйно внутривенно или капельно с глюкозой	1	10—12 »
Кокарбоксылазы гидрохлорид (раствор)	0,1 г	Внутримышечно	1	10—12 »
Глутаминовая кислота (таблетки)	0,5—1,0 г	Внутри	3	До 30 »
Метинин (таблетки)	0,5 г	»	3—4	10—12 дней повторными курсами через 10 дней
Токоферола ацетат (витамин Е) (раствор)	100—150 мг	Внутримышечно	1	7—10 дней
Токоферола ацетат в масле (50 % раствор в капсулах)	0,2 г	Внутри	1	10—14 »
Аскорбиновая кислота (витамин С, 5 % раствор)	1 мл	Внутривенно струйно или капельно с глюкозой	1	10—14 »
Аскорбиновая кислота (витамин С, таблетки)	0,3—0,5 г	Внутри	3—4	10—14 »

Препарат	Разовая доза	Способ применения	Количество приемов в сутки	Длительность лечения
Цианокобаламин (витамин В ₁₂ , 0,1 % раствор)	1 мл	Внутримышечно	Через день	10—14 дней
Фолиевая кислота (таблетки)	0,001 г	Внутрь	3—4	10—14 дней с повторными курсами через 10 дней
Кальция пантотонат (витамин В ₅)	0,1—0,2 г	Внутрь	3	
Ферроплекс	2 драже	Внутрь	4	14 дней
Конферон	1 капсула	Внутрь (не разжевывая, натошак)	3	10—14 »
Ферроцерон (таблетки)	0,3 г	Внутрь, после еды	3	20—30 »
Ферамид (таблетки)	0,1 г	Внутрь	3	20—30 »
Эссенциале	1—2 капсулы	Внутрь	3—4	10—14 »
V. Анаболические препараты				
Калия оротат (таблетки)	0,5 г	Внутрь (за 1 ч до еды)	3	20—40 дней с повторными курсами
Рибоксин (таблетки)	0,2 г	Внутрь	3	4—6 нед
VI. Кардиотонические средства				
Коргликон (0,06 % раствор)	1,0 мл	Внутривенно медленно (в течение 5—6 мин в 20 мл раствора глюкозы)	1	14 дней
Целанид (изоланид) (таблетки)	0,00025 г	Внутрь	1—2	10—14 дней
VII. β-блокаторы				
Изоптин или финоитин (таблетки)	40 мг	Внутрь	Вместе с токолитиками	До 4—6 нед

следует дополнительно назначить питательные смеси типа «Ин-пита».

Очень полезным для покрытия необходимого количества солей является включение в пищевой рацион целиком запеченной картошки. Потребности в витаминах не всегда полностью покрываются за счет фруктов. В первые 3 мес беременности несколько увеличивается необходимость в дополнительном приеме витаминов С и А для обеспечения процессов синтеза биологически активных веществ в хорионе. С 16 нед беременности резко возрастают потребности организма в железе. Для покрытия потребностей организма в этих веществах следует рекомендовать употребление печени не реже 1 раза в неделю, а с 16 нед — дополнительный прием препаратов железа. Важным является предотвращение гиповолемии, которая достигается достаточным употреблением жидкости (при отсутствии отеков 1—1,2 л в течение беременности).

Помимо правильно налаженного режима дня и сбалансированного питания, для профилактики плацентарной недостаточности следует применять и медикаментозные препараты.

Профилактические мероприятия следует проводить трижды в течение всей беременности у женщин группы высокого риска, особенно до 12 нед, в 20—23 нед и в 30—32 нед. Длительность одного такого курса лечения составляет 12—14 дней и включает внутривенные вливания 20—40% раствора глюкозы по 40 мл с 5 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты, инъекции кокарбоксилазы по 100 мг внутримышечно или внутривенно, прием внутрь препаратов железа (феррумплекс), аминокислот (метионин в сочетании с фолиевой или глутаминовой кислотой), сосудорасширяющие средства (внутри эуфиллин или папаверин, но-шпа) в общепринятых дозах.

Важным в профилактике плацентарной недостаточности является предупреждение и своевременное лечение обострений экстрагенитальных заболеваний и патологии беременности.

Наиболее объективное суждение об эффективности профилактики хронической плацентарной недостаточности можно составить на основании оценки роста и развития плода.

Сравнительный анализ исхода беременности у двух категорий беременных группы риска в отношении развития плацентарной недостаточности показал несомненную эффективность предлагаемых профилактических мероприятий (табл. 6.6). После проведения профилактики плацентарной недостаточности в течение беременности у новорожденных отсутствовала внутриутробная гипотрофия II—III степени тяжести и в 2 раза меньше встречалась гипотрофия I степени. Все дети родились в удовлетворительном состоянии.

В табл. 6.7 проведено описание лекарственных препаратов, применяемых для профилактики и терапии плацентарной недостаточности.

ГЛАВА 7

ПРОГНОЗ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Отклонения в развитии плода возникают уже в ранние сроки беременности и, как правило, предопределяют его дальнейший рост.

Проводимая терапия создает возможность коррекции этих отклонений, но не всегда предотвращает ЗВУР плода, поэтому для определения целесообразности проведения лечебных мероприятий и пролонгирования беременности важен ранний прогноз состояния будущего ребенка. Для того чтобы обеспечить рождение здорового ребенка, необходимо иметь четкое представление о перспективах развития плода. Составить такое представление можно лишь при понимании закономерностей роста его отдельных органов и частей тела. Ультразвуковое исследование позволяет определить индивидуальные размеры каждого конкретного плода, а компьютерная система обработки позволяет интерпретировать эти характеристики. Поскольку при плацентарной недостаточности нарушаются процессы роста и развития плода, то именно при этой патологии требуется ранний и четкий прогноз течения беременности.

Необходимость раннего прогноза обусловлена тем, что наиболее интенсивное увеличение размеров плода происходит в первые два триместра беременности и уже к 28-й неделе гестации завершается 90% всего процесса роста [Dunn P. M., Butler N. R., 1971; Dunn P. M., 1982]. В связи с этим более эффективными при плацентарной недостаточности являются лечебные мероприятия, проведенные в период максимального роста и развития плода.

Составление прогноза ЗВУР должно основываться на тщательно собранных и выверенных клинических данных. Особенно это касается сведений о гестационных сроках, сопутствующих заболеваниях и осложнениях беременности. При этом важно выбрать правильный методический подход, использовать классификации, объективно отражающие индивидуальные особенности процесса гестации у каждой беременной и применить адекватные математические приемы (статистические методы классификации, способы представления данных, которые позволят врачу активно участвовать во всем процессе математической обработки клинических данных).

7.1. МОДЕЛЬ ДИНАМИКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

В популяции существуют определенные закономерности роста плода. Их использование позволяет врачу при физиологической беременности предположить массу новорожденного при его рождении и в течение первых месяцев жизни [Pescoragi D., 1987]. Графики внутриутробного роста плода, известные как «гестограмма», или «бристольский график роста», характеризуют определенную тенденцию, но они индивидуальны для разных стран и регионов [Lubchenko L. O. et al., 1963—1972; Dupn P. M., 1981, и др.]. Предполагают, что «нормальная» скорость увеличения массы тела плода имеет очень маленькие пределы колебаний. В отсутствие повреждающего воздействия внешних факторов (таких, как плацентарная недостаточность) масса тела ребенка при его рождении зависит преимущественно от того, какой она была у плода в 28 нед беременности. При осложненном течении беременности и нарушении функции плаценты изменяется процесс роста плода и замедляется его темп, вследствие чего для прогноза размеров будущего ребенка необходим иной подход.

С целью контроля за развитием плода и оценки его размеров мы использовали перцентильный подход, который позволяет в каждый конкретный срок беременности точно определить соответствие размеров плода гестационному возрасту, а также степень отклонения их от нормативных величин. Предполагаемая модель развития плода наглядно может быть представлена в виде перцентильных кривых, составленных на основании данных, полученных при биометрии плода. Перцентильные кривые строят для популяционных наблюдений. Они проходят через перцентильные уровни (так как выражены в процентах), установленные для каждого срока беременности.

При построении перцентильных кривых все измерения, проведенные в течение беременности (определение высоты дна матки, ультразвуковая биометрия, лабораторные исследования и др.), разбивают на интервалы по гестационному сроку. Для каждого интервала образуют и упорядочивают по возрастающим величинам вариационные ряды и определяют характерные перцентильные уровни (или точки). Уровень показателя (в сантиметрах, граммах или других единицах в зависимости от показателя), ниже которого находится 50% всех наблюдений, называется медианой, или 50% (50-м) перцентилем. Соответственно уровень, ниже которого находится 25% всех наблюдений, называют 25-м перцентилем и т. д. Через все точки, располагающиеся на 50-м перцентиле по всем гестационным интервалам, проходит 50-я перцентильная кривая. Таким же образом строят все остальные кривые для различных уровней перцентилей.

С целью создания модели развития плода нами использованы основные параметры ультразвукового исследования — бипаритетальный размер, диаметры груди и живота (БПР, ДГ и

ДЖ), доступные для определения в широкой акушерской практике. Предварительно проведенное определение увеличения длины бедренной кости, размеров сердца и почек здорового плода в зависимости от срока беременности показало одинаковую тенденцию с динамикой прироста БПР, ДГ и ДЖ, что позволило при составлении прогноза ограничиться этими тремя основными ультразвуковыми параметрами.

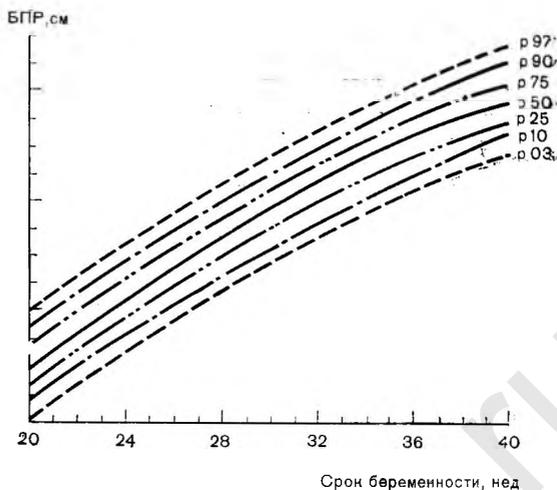
Построение перцентильных кривых по данным биометрии плода проводили на основании результатов измерений в двух группах: небольшой группе беременных (234), подвергнутых детальному клиническому обследованию в условиях стационара, и большой группы (640) наблюдавшихся в женской консультации (популяционная группа). Всю информационную обработку проводили на персональном компьютере IBM PC A/T (США) с помощью статистических пакетов и непараметрических методов прикладной математики.

При построении модели использованы результаты обследования беременных, у которых с максимальной точностью были установлены гестационный возраст плода и характер возможного влияния на него осложнений беременности. При формировании перцентильных кривых для БПР, ДГ и ДЖ плода использовали 2-недельные интервалы гестационного возраста. Проверка полученных перцентильных кривых БПР, ДГ и ДЖ на популяционной группе выявила, что медианы (50-е перцентили) в обеих группах в каждом интервале гестационных сроков мало отличаются друг от друга. Для средних величин это также справедливо. Разбросы значений показателей в популяционной группе несколько ниже, чем в небольшой группе. Это подтвердило правильность построения модели роста частей тела плода.

Полученные перцентильные кривые имеют вид ломаных линий. После их сглаживания [Котов Ю. Б., 1989] и превращения в плавные кривые ими можно пользоваться в качестве перцентильных нормативов. Они названы «скользящими» нормативами, поскольку зависят от гестационного срока и отражают модель роста плода. Например, при физиологической беременности размер головки плода (БПР) увеличивается, но неравномерно (рис. 7.1); скорость его роста уменьшается в III триместре.

Результаты обработки таблиц, приведенных Л. С. Персиановым и В. Н. Демидовым (1982), дают основание считать закон роста БПР плода логарифмическим. Измерения БПР, проведенные нами у беременных большой и небольшой групп, указывают на подобную логарифмическую зависимость. Аналогичные результаты получены при изучении других биометрических величин. Это позволяет считать, что для основных параметров ультразвуковой биометрии наилучшими скользящими нормативами являются логарифмические зависимости от гестационного возраста. Эти параметры можно представить в виде

Рис. 7.1.
Перцентильные
кривые БПР.



нормальных распределений со средней величиной E , зависящей от гестационного срока g , и стандартного отклонения S , независимого от « g ». Следующие формулы отражают значение E и S для БПР, ДГ и ДЖ:

$$\text{для БПР: } E = -16,1 + 6,94 \times \log(g), S = 0,52;$$

$$\text{для ДГ: } E = -19,5 + 7,99 \times \log(g), S = 0,46;$$

$$\text{для ДЖ: } E = -20,5 + 8,36 \times \log(g), S = 0,48.$$

Для любого срока (g) можно вычислить стандартные перцентильные уровни (3, 10, 25, 50, 75% и т. п.), используя таблицы функции нормального распределения [Гублер Е. В., 1978] и значения E и S . Полученные результаты приведены в табл. 7.1, 7.2 и 7.3. При наличии персонального компьютера типа IBM (США) можно определять индивидуальные перцентильные уровни конкретных измерений, используя разработанную нами программу. Использование перцентильных уровней и кривых делает наглядной индивидуальную динамику любого параметра и степень отклонения его от относительного стандарта для популяции.

Выявление степени отклонения изучаемых показателей позволяет унифицировать клиническую оценку развития и состояния плода. Любые измерения получают единое описание в безразмерных величинах (в перцентильях). Это облегчает совместное рассмотрение и сопоставление нескольких изучаемых показателей, измеренных в любые (несовпадающие) сроки беременности. Тем самым создается возможность суммировать различные отклонения от нормы величин разной природы (ультразвуковое исследование, анализ крови и др.), получить пред-

Таблица 7.1
ПЕРЦЕНТИЛЬНЫЕ НОРМАТИВЫ БПР (В САНТИМЕТРАХ)

Гестацонный срок, нед	Перцентильные уровни, %						
	3	10	25	50	75	90	97
20	3,70	4,01	4,33	4,68	5,03	5,34	5,66
21	4,04	4,35	4,66	5,01	5,37	5,68	5,99
22	4,36	4,67	4,99	5,34	5,69	6,00	6,32
23	4,67	4,98	5,30	5,65	6,00	6,31	6,62
24	4,96	5,27	5,59	5,94	6,29	6,61	6,92
25	5,25	5,56	5,87	6,22	6,58	6,89	7,20
26	5,52	5,83	6,15	6,50	6,85	7,16	7,48
27	5,78	6,09	6,41	6,76	7,11	7,43	7,74
28	6,03	6,34	6,66	7,01	7,36	7,68	7,99
29	6,28	6,59	6,90	7,25	7,60	7,92	8,23
30	6,51	6,82	7,14	7,49	7,84	8,16	8,47
31	6,74	7,05	7,37	7,72	8,07	8,38	8,70
32	6,96	7,27	7,59	7,94	8,29	8,60	8,92
33	7,17	7,48	7,80	8,15	7,50	8,82	9,13
34	7,38	7,69	8,01	8,36	8,71	9,02	9,34
35	7,58	7,89	8,21	8,56	8,91	9,23	9,54
36	7,78	8,09	8,40	8,75	9,10	9,52	9,73

Таблица 7.2
ПЕРЦЕНТИЛЬНЫЕ НОРМАТИВЫ ДГ (В САНТИМЕТРАХ)

Гестацонный срок, нед	Перцентильные уровни, %						
	3	10	25	50	75	90	97
20	3,59	3,87	4,15	4,46	4,77	5,05	5,32
21	3,98	4,26	4,54	4,85	5,16	5,44	5,71
22	4,35	4,63	4,91	5,22	5,53	5,81	6,08
23	4,71	4,98	5,26	5,57	5,88	6,16	6,44
24	5,05	5,32	5,60	5,91	6,22	6,50	6,78
25	5,37	5,65	5,93	6,24	6,55	6,83	7,10
26	5,69	5,96	6,24	6,55	6,86	7,14	7,42
27	5,99	6,26	6,54	6,85	7,16	7,44	7,72
28	6,28	6,55	6,83	7,14	7,45	7,73	8,01
29	6,56	6,83	7,11	7,42	7,73	8,01	8,29
30	6,83	7,10	7,38	7,69	8,00	8,28	8,56
31	7,09	7,37	7,65	7,96	8,27	8,55	8,82
32	7,34	7,62	7,90	8,21	8,52	8,80	9,07
33	7,59	7,87	8,14	8,45	8,76	9,04	9,32
34	7,83	8,10	8,38	8,69	9,00	9,28	9,56
35	8,06	8,34	8,61	8,92	9,23	9,51	9,79
36	8,28	8,56	8,84	9,15	9,46	9,74	10,02
37	8,50	8,78	9,06	9,37	9,68	9,96	10,23

Таблица 7.3
ПЕРЦЕНТИЛЬНЫЕ НОРМАТИВЫ ДЖ (В САНТИМЕТРАХ)

Гестацонный срок, нед	Перцентильные уровни, %						
	3	10	25	50	75	90	97
20	3,67	3,96	4,25	4,57	4,90	5,19	5,48
21	4,08	4,37	4,66	4,98	5,30	5,60	5,88
22	4,47	4,75	5,0	5,37	5,69	5,98	6,27
23	4,84	5,13	5,42	5,74	6,06	6,36	6,64
24	5,19	5,48	5,77	6,10	6,42	6,71	7,00
25	5,54	5,82	6,11	6,44	6,76	7,05	7,34
26	5,86	6,15	6,44	6,77	7,09	7,38	7,67
27	6,18	6,47	6,76	7,08	7,41	7,70	7,99
28	6,48	6,77	7,06	7,39	7,71	8,00	8,29
29	6,78	7,06	7,36	7,68	8,00	8,30	8,58
30	7,06	7,35	7,64	7,96	8,29	8,58	8,87
31	7,34	7,62	7,91	8,24	8,56	8,85	9,14
32	7,60	7,89	8,18	8,50	8,83	9,12	9,41
33	7,86	8,15	8,44	8,76	9,08	9,38	9,66
34	8,11	8,39	8,69	9,01	9,33	9,63	9,91
35	8,35	8,64	8,93	9,25	9,58	9,87	10,16
36	8,59	8,87	9,16	9,49	9,81	10,10	10,39
37	8,81	9,10	9,39	9,72	10,04	10,33	10,62

ставление о течении беременности и сделать суммарный прогноз состояния плода более четким, чем частный прогноз по одному из параметров.

7.2. ПРОГНОЗ РОЖДЕНИЯ РЕБЕНКА С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

На основании сопоставления массы тела новорожденного с размерами плода (по данным ультразвукового исследования) в различные сроки беременности удалось выявить определенные корреляционные связи, которые позволили при использовании скользящих перцентильных нормативов составить прогноз рождения ребенка с признаками ЗВУР.

При составлении прогноза применяли непараметрические методы обработки клинических данных (методы одномерного и многомерного анализа). Например, сопоставление различных клинических групп или признаков проводили с помощью критерия Вилконсона—Манна—Уитни, критерия Смирнова, χ^2 (хи-квадрат) и точного метода Фишера, которые позволяют определить степени различия групп. Применение с этой целью имеющихся распространенных сложных программ прогнозирования, как правило, не позволяет получить лучших результатов вследствие малых выборок. В реальных клинических наблюдениях они могут резко менять свои заключения. Использование симптомного анализа [Котов Ю. Б., 1988] позволяет получить устойчивые результаты и исключить влияние на прогноз инди-

видуальных отклонений в клинических данных. Помимо этого, форма полученных результатов прогноза допускает его повседневное применение в практической деятельности врача.

Нами прежде всего изучена возможность прогноза развития плода по одному из изучаемых показателей (БПР, ДГ, ДЖ, ВДМ) и значимость каждого из них. При этом за границу нормы любого параметра принимали величины, имеющие значение выше 25-го перцентиля. Соответственно к признакам ЗВУР (гипотрофии) плода относили все величины, находящиеся ниже 25-го перцентиля. Таким образом, каждый числовой параметр был переведен в качественный (норма или ЗВУР плода) и оценка выражалась не числом, а «симптомом» («за» или «против» ЗВУР плода).

В результате обработки клинических данных получили правила раннего прогноза для каждого ультразвукового параметра, начиная с 20-й недели беременности: у 79% детей, получивших по БПР симптом «за ЗВУР», при рождении выявляют ЗВУР; 71% детей с симптомом «против ЗВУР» рождаются без признаков задержки развития. Таким образом, положительный результат прогноза выше отрицательного. Чувствительность данного прогноза составляет 64%, а специфичность прогноза — 84%. Аналогичные прогнозы по ДГ и ДЖ отражены в табл. 7.4.

Как видно из данных, приведенных в табл. 7.4, каждый

Таблица 7.4
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗАВИСИМОСТЬ (В ПРОЦЕНТАХ)
ПАРАМЕТРОВ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ БИОМЕТРИИ ПЛОДА
ПРИ ПРОГНОЗЕ ЗВУР

Параметры	Диагностическая значимость		Чувствительность	Специфичность
	положительная	отрицательная		
БПР	79	71	64	84
ДГ	75	73	70	78
ДЖ	74	73	70	77

параметр ультразвуковой биометрии плода позволяет прогнозировать рождение ребенка с признаками ЗВУР не более чем в 79% случаев, при низкой чувствительности до 70%.

Приблизительно такая же значимость прогноза ЗВУР плода по высоте дна матки (ВДМ) над лоном, измеряемой с 20-й по 36-ю неделю беременности. Если наблюдается отставание ВДМ от гестационного срока более чем на 1 см, то 74% детей рождаются с признаками ЗВУР. В отсутствие отставания ВДМ от гестационного срока или при отставании ДВМ не более чем на 1 см в 81% наблюдений родится ребенок без признаков ЗВУР. Чувствительность метода довольно высокая — 86%, специфичность — 67%.

Путем многомерного анализа был составлен прогноз по трем основным ультразвуковым показателям (БПР, ДГ и ДЖ), вместе взятым. С этой целью были получены варианты наборов симптомов для всех беременных, которые сопоставлены с исходом родов: истинно маловесными и истинно нормальными по массе тела новорожденными. Путем отбора сочетаний симптомов с одинаковым исходом составлены правила прогноза ЗВУР плода для малой и большой (на материале женской консультации) групп беременных. Прогноз дают по результатам однократного ультразвукового исследования без учета дальнейшего лечения.

По первому правилу (правило № 1) в 70% наблюдений предполагается рождение маловесного ребенка, когда хотя бы один из размеров (БПР, ДГ или ДЖ) находится ниже 25-го перцентильного уровня. При условии, если все изучаемые показатели выше 25-го перцентиля, у 80,5% женщин рождается ребенок без признаков ЗВУР. Чувствительность метода составляет 83%, специфичность 66%.

Преимущество данного прогноза перед представленным выше прогнозом по каждому из ультразвуковых показателей в отдельности заключается в большей чувствительности метода (83% по сравнению с 64—70%), при которой уменьшается число пропущенной патологии. Помимо этого, предлагаемое правило № 1 настораживает врача в отношении большой вероятности отставания плода в развитии. Оно предполагает необходимость дальнейшего тщательного обследования беременной и наблюдения за ней. Одновременно оно имеет высокую отрицательную диагностическую значимость, т. е. большую вероятность (80,5% по сравнению с 71—73%) прогноза нормального развития плода. Правило № 1, выведенное на основании результатов обследования в условиях стационара, было проверено на большой популяционной группе беременных. Положительный прогноз рождения маловесного ребенка оправдался в 50% случаев. Прогноз рождения ребенка без признаков ЗВУР оправдался в 82%. Чувствительность метода составила 40%, специфичность — 88%. Столь низкая положительная диагностическая значимость прогноза ЗВУР плода при обследовании в поликлинических условиях обусловлена несколькими обстоятельствами: 1) низкой частотой ЗВУР плода в популяции вследствие преобладания здоровых беременных (по сравнению с акушерским стационаром); 2) меньшим вниманием к определению точного гестационного срока, который нередко корректируют по данным ультразвуковой биометрии.

Таким образом, это правило оказалось двусторонним. Оно получает разный смысл в зависимости от места его применения. На основании проведенного анализа клинических данных мы считаем целесообразным в стационаре использовать его для прогноза ЗВУР, а в условиях женской консультации — для прогноза рождения ребенка без признаков ЗВУР.

В связи с тем что данный прогноз дается без учета степени нарушения роста и развития плода, нами проведено дифференцированное исследование в зависимости от тяжести внутриутробного страдания плода. С этой целью выделена группа беременных, у которых по каждому из параметров ультразвуковой биометрии плода (БПР, ДГ и ДЖ) определяли наличие или отсутствие ЗВУР III степени (3-й перцентиль и ниже). При этом прогноз отставания III степени (правило № 2) дается в случае, когда хотя бы один из параметров находится на уровне 3-го перцентиля и ниже.

В результате применения этого правила прогнозировали ЗВУР плода III степени у 60% беременных. Чувствительность метода была 71,4%. Прогноз рождения ребенка без признаков ЗВУР III степени был очень высоким — 94%. Следовательно, по этому правилу с высокой точностью (специфичность метода 90%) можно отрицать тяжелую степень задержки развития плода, если ни один из изучаемых показателей не будет меньше 3-го перцентиля. Среди беременных, у которых не оправдался прогноз рождения ребенка с признаками ЗВУР III степени, у $\frac{3}{4}$ родились дети с явлениями внутриутробной гипертрофии I и II степени и у $\frac{1}{4}$ — с нормальной массой тела (выше 25-перцентиля), т. е. диагноз ЗВУР плода подтвержден у подавляющего большинства беременных. В связи с изложенным выше возникает необходимость у беременных, у которых не предполагается ЗВУР плода III степени, выявить возможность отставания в развитии I—II степени тяжести.

Прогноз I—II степени ЗВУР возможен по правилу № 3, согласно которому, если два из трех показателей находятся в зоне 25—3-го перцентильного уровня, то 67% детей рождаются с признаками внутриутробной гипотрофии I или II степени. При этом у каждого седьмого ребенка выявлена ЗВУР III степени. Прогноз рождения ребенка без признаков ЗВУР у беременных, у которых отсутствует уменьшение двух из трех ультразвуковых параметров ниже 25-го перцентиля, оправдывается в 75% случаев.

Таким образом, прогноз состоит из двух частей (ступеней). В первую очередь выделяют беременных с вероятной задержкой развития плода III степени (правило № 2), а затем отбирают беременных (среди оставшихся) с подозрением на I—II степень ЗВУР плода (правило № 3). В результате достигается дифференцированный прогноз, очень важный для определения тактики врача. Поэтапный прогноз позволяет в 78% наблюдений правильно предположить рождение ребенка с признаками ЗВУР и в 75% правильно предсказать рождение ребенка с нормальной массой тела. Используя правила № 2 и 3, можно уточнить степень тяжести ЗВУР плода.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что прогноз, представленный в данном разделе главы, составлен по результатам однократного исследования и без учета лечения, влияние

которого на развитие плода очевидно. Тем не менее данный прогноз, являясь предварительным, требует от врача дополнительного динамического ультразвукового наблюдения за ростом плода.

7.3. ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Важное практическое значение перцентильной оценки изучаемых параметров развития плода заключается в определении эффективности лечебных мероприятий. Применение скользящих нормативов позволило проследить влияние лечебных мероприятий на характер и интенсивность роста плода.

Дело в том, что при общепринятой оценке эффективности терапии ЗВУР по абсолютным значениям ультразвуковых параметров до и после лечения, как правило, выявляется увеличение размеров головки, груди и живота плода. Несмотря на то что происходит увеличение этих размеров, несоответствие их гестационному сроку, т. е. степень отставания, сохраняется или даже повышается. Таким образом, может возникнуть ситуация, когда величина ультразвукового показателя увеличивается, но и степень отставания от гестационного срока также нарастает. В то же время у клинициста создается впечатление, что проводимая терапия оказывает положительное влияние на рост плода. Объективизация оценки развития плода достигается при использовании метода скользящих перцентильных нормативов с помощью относительных величин. Наблюдение за динамикой перцентилей БПР, ДГ и ДЖ плода в сопоставлении с гестационным возрастом позволяет в большинстве наблюдений выявить несоответствие размеров плода до и после терапии сроку беременности, т. е. свидетельствует об отсутствии или недостаточном эффекте терапии.

Таким образом, разные подходы к трактовке одних и тех же клинических данных приводят к противоположным заключениям, которые в свою очередь определяют различную тактику дальнейшего ведения беременности при плацентарной недостаточности. Выбор правильного метода обработки клинических данных позволяет избежать подобных ошибок.

Наши данные свидетельствуют о том, что эффективность терапии ЗВУР плода зависит от характера лечебных мероприятий и степени отставания плода от гестационного возраста, т. е. от степени ЗВУР. Исследования выполняли в двух группах беременных с плацентарной недостаточностью, у которых проводили лечение основной патологии беременности, осуществляя мероприятия, направленные на нормализацию функции плаценты. В одной группе беременных в комплекс лечебных мероприятий не включали вазоактивные препараты, улучшающие маточно-плацентарный кровоток, в другой группе беременных применяли эти препараты (β -миметики, трентал или ком-пламин). Ультразвуковые параметры (БПР, ДГ и ДЖ) опре-

деляли до и после лечения, выражая их в перцентилях. По аналогии с принятыми степенями ЗВУР для массы новорожденного мы считаем, что значения параметров, располагающиеся между 25-м и 10-м перцентилем, свидетельствуют о I степени отклонений от нормы, между 10-м и 3-м — о II и от 3-го перциента и ниже — о III степени.

Проведенные исследования показали, что на фоне комплексной терапии без включения вазоактивных препаратов интенсивность роста БПР, ДГ и ДЖ в перцентилях отставала от гестационного возраста и, следовательно, размеры плода не достигали нужной величины к этому сроку беременности. После лечения в большинстве наблюдений сохранилась та же степень отставания БПР, ДГ и ДЖ, что и до лечения. Величины всех параметров оставались ниже 25-го перциента.

При включении в комплекс лечебных мероприятий вазоактивных препаратов (трентал, β -миметики) у беременных при ЗВУР плода I, II и III степени происходит увеличение БПР плода, однако недостаточно быстро (отсутствует достоверное улучшение). В то же время выявляется существенное увеличение ДГ плода при ЗВУР I и II степени и ДЖ при ЗВУР I степени. Следует отметить отсутствие эффекта терапии при наличии ЗВУР плода III степени. При этом отмечается замедленный темп увеличения диаметра груди и живота плода со снижением перциентильного уровня ДГ и ДЖ.

Проведенные исследования позволяют прогнозировать эффект терапии в зависимости от степени выраженности ЗВУР плода и своевременно ставить вопрос о родоразрешении.

Анализ влияния лечения плацентарной недостаточности разными методами на рост и развитие плода свидетельствует об изменении исхода беременности в ходе лечения. Благодаря новому подходу к оценке эффекта терапии стало возможным прогнозировать с высокой достоверностью ($p < 0,001$) рождение ребенка без явлений внутриутробной гипотрофии и задержки роста.

Для выявления влияния лечебных мероприятий на результаты прогноза применили правило № 1. Тот же контингент беременных, для которых был составлен прогноз без учета терапии, разделили на две подгруппы: не получавшие и получавшие лечение основной патологии беременности и плацентарной недостаточности в условиях стационара после ультразвукового исследования.

В подгруппе беременных, которым не проводили лечения после ультразвукового исследования, прогноз ЗВУР плода оправдался у 80%, а прогноз рождения ребенка с нормальной массой тела — у 75%. Во второй подгруппе беременных отчетливо видно влияние лечебных мероприятий на развитие плода. Прогноз ЗВУР плода был правильным у половины из них (51%) при высокой достоверности предсказания рождения ребенка с нормальной массой тела (83%).

Результаты соответствующих клинико-математических исследований сформулированы в следующем правиле (№ 4). По результатам однократного ультразвукового обследования беременной ожидаем рождение ребенка с пониженной массой тела в любом из следующих двух случаев:

1. Независимо от последующего лечения, если:

а) обнаружено отставание всех трех размеров (БПР, ДГ и ДЖ) I, II и III степени,

б) обнаружено отставание ДЖ плода II степени вместе с отставанием ДГ плода, хотя бы I степени.

2. Если обнаружено отставание развития плода I, II или III степени хотя бы по одному из трех размеров и после ультразвукового исследования не будет проводиться лечение.

Данное правило дает шанс на компенсацию отставания в развитии плода за счет лечения в условиях стационара, когда отклонение мало. Прогноз ЗВУР плода оправдывается в 78,3%, рождение ребенка с нормальной массой тела прогнозируется в 76,5% случаев. Чувствительность метода 76%, специфичность 78,5%.

Полученное правило (его вторую часть) мы применили при прогнозировании ЗВУР плода у беременных, наблюдавшихся в женской консультации и не получавших лечения в условиях стационара. Положительный прогноз оправдался лишь в 40% случаев, отрицательный — в 88% (чувствительность метода 50%, специфичность 82%). Таким образом практически подтвердилось заключение, сделанное в предшествующем разделе главы: при использовании данного правила необходимо тщательно проводить ультразвуковое исследование и определять гестационный срок.

В заключение следует отметить, что описанные варианты прогноза не окончательные. Они составлены исключительно на величинах трех ультразвуковых показателей без учета динамики, которая может помочь уточнить прогноз. Предлагаемая методика составления прогноза по наиболее информативным признакам допускает существенные дополнения, которые могут возникнуть при использовании других клинических данных в динамике беременности (характер терапии, исходы предшествующих беременностей, наличие экстрагенитальных заболеваний и осложнений беременности и т. д.). Однако установленный нами прогноз позволяет рано (с 20 нед беременности) планировать лечение и тактику врача при подозрении на плацентарную недостаточность и ЗВУР плода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абрамченко В. В., Баскаков В. П., Соколовский В. В., Костюшов Б. В. Роль антиоксидантной недостаточности в патогенезе позднего токсикоза беременных//Акуш. и гин. — 1988. — № 6. — С. 67—71.
- Айламазян Э. К. Влияние экзогенных фосфолипидов на показатели липидного обмена у беременных с поздним токсикозом и их новорожденных//Акуш. и гин. — 1983. — № 8. — С. 56—58.
- Баграмян Э. Р., Голубев В. А., Соколова З. П. Гормональные методы диагностики недостаточности фетоплацентарной системы//Недостаточность фетоплацентарной системы. — М., 1983. — С. 23—36.
- Болховитинова С. С. Морфофункциональное состояние плаценты при гипотрофии плода//Акуш. и гин. — 1985. — № 12. — С. 43—45.
- Бунин А. Т., Клейн В. А., Маридин С. А. Особенности центральной гемодинамики и функциональное состояние фетоплацентарной системы у беременных с артериальной гипотонией//Акуш. и гин. — 1988. — № 5. — С. 50—53.
- Бурляев В. А., Высоколян Э. И., Юсеф А., Галстян А. А. Перекисное окисление липидов в системе мать — плацента — плод при нефропатии и рождении плодов с малой массой тела//Акуш. и гин. — 1987. — № 8. — С. 27—30.
- Вихляева Е. М., Ходжаева З. С. Вопросы диагностики и лечения плацентарной недостаточности при задержке роста плода//Акуш. и гин. — 1984. — № 5. — С. 18—24.
- Газаян М. Г., Пономарева И. А. Способ определения объемной скорости маточного кровотока//Акуш. и гин. — 1987. — № 6. — С. 70—72.
- Гармашова Н. Л. Плацентарное кровообращение. — М.: Медицина, 1967. — 243 с.
- Грищенко В. И., Яковцева А. Ф. Антенатальная смерть плода. — М.: Медицина, 1978. — 279 с.
- Грязнова И. М., Второва В. Г. Сахарный диабет и беременность. — М.: Медицина, 1985. — 208 с.
- Демидов В. Н., Бычков Н. А., Логвиненко А. В. Возможности в использовании ультразвуковой фетометрии в определении массы плода в III триместре беременности//Вопр. охр. мат. — 1987. — № 6. — С. 45—47.
- Дживелегова Г. Д., Шалина Р. И., Гаспарян Н. Д., Уваров Ю. М. Особенности реологических и коагуляционных свойств крови новорожденных, родившихся в удовлетворительном состоянии//Акуш. и гин. — 1983. — № 5. — С. 24—27.
- Иванов И. П., Денисов П. Н., Иванова Л. Н. и др. Динамическая сцинтиграфия плаценты как метод выявления плацентарной недостаточности//Акуш. и гин. — 1982. — № 10. — С. 25—28.
- Калашникова Е. П. Патологоанатомическая диагностика недостаточности плаценты при различных формах патологии матери//Арх. пат. — 1986. — № 9. — С. 14—20.
- Кирющенко А. П. Алкогольный синдром плода (клиническая лекция)//Акуш. и гин. — 1986. — № 8. — С. 5—7.
- Клименко П. А., Гришин В. Л., Позин В. М., Балюнис А. И. Моделирование недостаточности маточно-плацентарного кровообращения//Вопр. охр. мат. — 1982. — № 7. — С. 64—68.
- Клименко П. А., Левин Ю. М. Проблемы недостаточности маточно-плацентарного кровообращения//Основы лечебной лимфологии. — М., 1986. — С. 259—266.

- Круч А. И.* Влияние локализации плаценты на внутриутробное развитие плода//Вопр. охр. мат. — 1981. — № 9. — С. 71—71.
- Кучерявенко А. Н.* Влияние инъекций трентала роженицам на переход экзогенной глюкозы к плоду//Акуш. и гин. — 1987. — № 2. — С. 63—66.
- Куц И. Б.* Перекисное окисление липидов у беременных с поздним токсикозом//Вопр. охр. мат. — 1985. — № 7. — С. 9—12.
- Левин Ю. М., Клименко П. А.* Стимуляция лимфатического дренажа при недостаточности маточно-плацентарного кровообращения//Практическая лимфология. — Баку, 1982. — С. 265—274.
- Милованов А. П., Брусиловский А. И.* Стандартизация методов морфометрии плаценты человека//Арх. анат. — 1986. — № 8. — С. 72—78.
- Милованов А. П., Захарова О. Ю.* Варианты патологической незрелости и их роль в развитии плода//Арх. пат. — 1988. — № 5. — С. 92—99.
- Мясникова И. Г., Соломатина А. А., Орлов В. Н.* Особенности сердечной деятельности плода в родах при плацентарной недостаточности//Плацентарная недостаточность. — М., 1984. — С. 59—62.
- Новикова С. В.* Состояние реологических свойств крови у беременных при развитии гипотрофии плода//Акуш. и гин. — 1984. — № 6. — С. 27—30.
- Павлова Т. В., Барков Л. А., Бухвалов И. Б.* Ультраструктурная и ультрацитохимическая характеристика терминальных ворсинок плаценты при ЕРН-токсикозе беременных//Арх. пат. — 1985. — № 12. — С. 21—26.
- Пальчик Е. А., Лакомова Е. М., Быкова Г. Ф., Курцер М. А.* Влияние оксигенотерапии на кислородное снабжение плода//Плацентарная недостаточность. — М., 1984. — С. 96—99.
- Персианинов Л. С., Демидов В. Н.* Ультразвуковая диагностика в акушерстве: Атлас. — М.: Медицина, 1982. — 336 с.
- Радзинский В. Е., Смалко П. Е.* Биохимия плацентарной недостаточности. — Киев: Наукова думка, 1987. — 120 с.
- Савельева Г. М.* Реанимация и интенсивная терапия новорожденных. — М.: Медицина, 1981. — 175 с.
- Савельева Г. М., Фролов В. М., Клименко П. А.* Значение исследования объема кровотока в меноворсинчатом пространстве плаценты у беременных группы риска//Вопр. охр. мат. — 1981. — № 3. — С. 42—46.
- Савельева Г. М., Клименко П. А., Кошкин В. М. и др.* Лечение недостаточности маточно-плацентарного кровообращения вазоактивными препаратами//Плацентарная недостаточность. — 1984. — С. 72—78.
- Савельева Г. М., Федорова М. В.* Профилактика и лечение плацентарной недостаточности//Акуш. и гин. — 1985. — № 12. — С. 66—69.
- Серов В. Н., Маркин С. А., Шпектор В. А.* Особенности интенсивной терапии в акушерстве//Акуш. и гин. — 1987. — № 8. — С. 16—21.
- Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Маркин С. А.* Практическое акушерство. — М.: Медицина, 1990. — 486 с.
- Сидельникова В. М.* Невынашивание беременности. — М.: Медицина, 1986. — 175 с.
- Сидорова И. С.* Миома матки и беременность. — М.: Медицина, 1985. — 120 с.
- Сичинава Л. Г., Мясникова И. Г., Соломатина А. А. и др.* Особенности дыхательной активности плода у беременных с реус-сенсбилизацией//Вопр. охр. мат. — 1984. — № 5. — С. 48—50.
- Сичинава Л. Г.* Эхография в диагностике гемолитической болезни плода//Ультразвуковая диагностика в перинатологии и педиатрии. — Тарту, 1988. — С. 190—191.
- Сичинава Л. Г., Панина О. Б.* Ультразвуковые исследования объема плаценты у беременных «высокого риска»//Ультразвук в медицине. — Лодзь, 1988. — С. 24—25.
- Стрижаков А. Н., Бунин А. Т., Гитчелис Л. И., Медведев М. В.* Эхокардиографическое исследование плода в III триместре беременности//Акуш. и гин. — 1985. — № 4. — С. 22—24.
- Стрижаков А. Н., Бунин А. Т., Медведев М. В. и др.* Нарушения фетоплацентарного кровообращения и выбор оптимальной акушерской тактики при данной патологии//Акуш. и гин. — 1988. — № 1. — С. 15—17.
- Табалин В. А., Урывчиков Г. А.* Влияние курения родителей на состояние плода//Вопр. охр. мат. — 1986. — № 11. — С. 60—62.

- Терешин П. И., Гриншпун Е. Л., Степанянц И. А.** Гипербарическая оксигенация в лечении фетоплацентарной недостаточности, обусловленной поздним токсикозом беременных//Плацентарная недостаточность. — М., 1984. — С. 90—93.
- Федорова М. В., Быкова Г. Ф.** Роль околоплодных вод в поддержании гомеостаза у плода//Акуш. и гин. — 1981. — № 11. — С. 9—12.
- Федорова М. В.** Диагностика и лечение внутриутробной гипоксии плода. — М.: Медицина, 1982. — 204 с.
- Федорова М. В., Дуб Н. В., Хохлова И. Д.** Состояние плаценты у женщин с угрозой прерывания беременности//Вопр. охр. мат. — 1983. — № 2. — С. 59—61.
- Федорова М. В., Калашишникова Е. П.** Плацента и ее роль при беременности. — М.: Медицина, 1986. — 253 с.
- Федорова М. В., Сичинава Л. Г., Клименко П. А.** Плацентарная недостаточность и методы ее терапии//Вестн. АМН СССР. — 1989. — № 4. — С. 35—39.
- Чернуха Г. Е., Волобуев А. И., Малышева В. А.** Состояние фетоплацентарной системы у беременных с ожирением//Акуш. и гин. — 1988. — № 10. — С. 40—43.
- Чернуха Е. А., Комиссарова Л. М., Абубанирова А. М. и др.** Информативность интранатальной кардиотонографии при родоразрешении женщин с маловесными плодами//Акуш. и гин. — 1989. — № 1. — С. 33—37.
- Чистякова Г. В.** Применение инфузий партусистена для лечения гипотрофии плода у женщин с нормо- и гипотензией//Вопр. охр. мат. — 1984. — № 1. — С. 67—70.
- Шалина Р. И., Дживелегова Г. Д., Куц И. Б. и др.** Особенности структуры эритроцитарных мембран у беременных с поздним токсикозом//Акуш. и гин. — 1986. — № 4. — С. 28—32.
- Шалина Р. И., Куц И. Б., Чехонин В. П. и др.** Синтез простагландинов и перекисное окисление липидов у беременных с гестозами//Акуш. и гин. — 1988. — № 6. — С. 25—29.
- Bjoro K.** Gross pathology of the placenta in intrauterine growth retardation//Ann. Chir. Gynaec. Fenn. — 1981. — Vol. 70, N 6. — P. 316—322.
- Campbell S., Cohen-Ouerbeek T., Pearce M.** The antenatal assessment of uteroplacental and fetoplacental blood flow using Doppler ultrasound//Ultrasound in Med. and Biol. — 1985. — Vol. II, N 2. — P. 329—339.
- Chervenak F. A., Jeanty P., Hobbins J. C.** Current status of fetal age and growth assessment//Clin. Obstet. Gynec. — 1983. — Vol. 10, N 3. — P. 423—444.
- Cnattingins S., Axelsson O., Lindmark G.** Symphysis fundus measurements and in Tranterine growth retardation//Acta obstet. gynec. scand. — 1984. — Vol. 63, N 4. — P. 335—340.
- Deter R. L., Hadlock F. P., Harrist R. B.** Evaluation of normal fetal growth and the detection of intrauterine growth retardation//Ultrasonography in Obstet. and Gynecol./Ed. P. Callen. — London, 1983. — P. 113—140.
- De Wolf J., Brosene X., Renser N.** Fetal growth retardation and the maternal arterial supple of the humanplacenta in the assence of sustained hypertension//Brit. J. Obstet. Gynaec. — 1989. — Vol. 97, N 8. — P. 678—685.
- Diamant Y. Z., Kissilevitz R.** The placenta in intrauterine fetal deprivation. I. The biochemical profile of placentas from cases of intrauterine growth-retarded gestation of toxemic and non-toxemic origin//Acta obstet. gynec. scand.— 1981. — Vol. 60, N 2. — P. 141—147.
- Eik-Nes S. U., Marsal K., Brunnaek A. O. et al.** Ultrasound measurement of human fetal blood flow//J. Biomed. Engug.—1982. — Vol. 4. — P. 28—36.
- Geirsson R. T., Ogston S. A., Patel N. B.** Growth of total intrauterine, intraamniotic and placental volume in normal singleton pregnancy ineasured by ultrasound//Brit. J. Obstet. Gynaec. — 1985. — Vol. 92, N 1. — P. 46—53.
- Hohler C. W.** Ultrasound estimation of gestational age//Clin. Obstet. Gynec. — 1984. — Vol. 27, N 2. — P. 314—326.
- Hoogland H. J., Haan J., Martin C. B.** Placental size during early pregnancy and fetal entcome: a preliminary report of a sequential ultrasonographic study//Amer. J. Obstet. Gynec. — 1989. — Vol. 138, N 4. — P. 441—443.

- Kazzi G. M., Gross T. L., Sokol R. J., Kazzi N. J. Detection of intrauterine growth retardation: A new use for sonographic placental grading//*Amer. J. Obstet. Gynec.* — 1983. — Vol. 145, N 6. — P. 733—737.
- Köpernik H., Schwarz B. Sonographische Veränderungen der Plazentastruktur im Schwangerschaftsverlauf//*Zbl. Gynäk.* — 1985. — Bd 107, N 1. — S. 41—46.
- Kuemmerle H. S. Clinical pharmacology in pregnancy. — New York: Thieme, 1984. — Vol. 1.
- Little W. A. Placental infarction//*Obstet and Gynec.* — 1980. — Vol. 15. — P. 109—130.
- Manning F. A., Platt L. D., Sipes L. Antepartum fetal evaluation: Development of a fetal biophysical profile//*Amer. J. Obstet. Gynec.* — 1980. — Vol. 136, N 6. — P. 787—792.
- Marumobo Y. Hemorheology in pregnancy and fetal growth//*Acta obstet. gynec. scand.* — 1986. — Vol. 65, N 2. — P. 210—214.
- Moya F., Granum P., Pinto K. et al. Ultrasound assessment of the postmature pregnancy//*Obstet. and Gynec.* — 1985. — Vol. 65. — P. 319—322.
- Oheal G., Sadovsky E., Mor-Yosef S. et al. Symmetrical and asymmetrical intra-uterine growth retardation//*J. Obstet. Gynec.* — 1984. — Vol. 5, N 1. — P. 6—8.
- Opala T., Spaczynski M., Blumski W. et al. Evaluation of ritodrine effect on glucose utilisation in perfusion of the human placenta in vitro//*Gynecol. pol.* — 1987. — Vol. 58, N 4. — P. 211—215.
- Ott W. J., Doyle S. Ultrasonic diagnosis of altered fetal growth by use of a normal ultrasonic fetal weight curve//*Obstet. and Gynec.* — 1984. — Vol. 63, N 2. — P. 201—204.
- Patterson R. M., Hayashi R. H., Cavazos D. Ultrasonographically observed early placental maturation and perinatal outcome//*Amer. J. Obstet. Gynec.* — 1983. — Vol. 147, N 7. — P. 773—777.
- Pecorari D. Normal and abnormal development of Human embryo and fetus//*Clinical pharmacology in pregnancy.* — New York, 1984. — Vol. 1, Ch. 6. — P. 60—70.
- Quinlan R. W., Cruz A. C., Buhi W. C., Martin M. Changes in placental ultrasonic appearance. II. Pathologic significance of grade, III. Placental changes//*Amer. J. Obstet. Gynec.* — 1982. — Vol. 144, N 4. — P. 471—473.
- Rasmussen K., Thornp E., Eriksen S. Evaluation of the fetal circulation using Doppler ultrasound method in patients with pre-eclampsia and intrauterine growth retardation//*J. Perinat. Med.* — 1984. — Vol. 12, N 5. — P. 257—259.
- Secher N. J., Djursing H., Hansen P. K. et al. Estimation of fetal weight in the third trimester by ultrasound//*Europ. J. Obstet. Gynec.* — 1987. — Vol. 24, N 1. — P. 1—11.
- Selbing A., Wichman K., Ryden G. Screening for detection of intra-uterine growth retardation by means of ultrasound//*Acta obstet. gynec. scand.* — 1984. — Vol. 63, N 6. — P. 543—548.
- Shalev E., Feldman E., Weiner E. et al. Assessment of gestational age by ultrasonic measurement of the femur length//*Acta obstet. gynec. scand.* — 1985. — Vol. 64, N 1. — P. 71—74.
- Stuart B., Drumm J., Fitzgerald D., Duignan N. M. Fetal blood Velocity waveforms in normal pregnancy//*Brit. J. Obstet. Gynec.* — 1980. — Vol. 87. — P. 780—785.
- Trudinger B. J., Giles W. B., Cook C. M. et al. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: Clinical significance//*Brit. J. Obstet. Gynec.* — 1985. — Vol. 92. — P. 23—30.
- Vintzileos A. M., Campbell W. A., Nochimson D. J. et al. The use and misuse of the fetal biophysical profile//*Amer. J. Obstet. Gynec.* — 1987. — Vol. 156, N 3. — P. 527—533.
- Wladimiroff J. W., Touge H. M., Struijk P. C. Pathology and clinical relevance of fetal blood flow measurements//*J. Perinat. Med.* — 1984. — Vol. 12, N 5. — P. 245—246.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	
ВВЕДЕНИЕ	
Глава 1. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ	
1.1. Основные структурные элементы плаценты	
1.2. Функции плаценты	
1.3. Компенсаторно-приспособительные механизмы плаценты	
1.4. Плацентарное кровообращение	
Глава 2. ОСТРАЯ ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	
2.1. Этиология и патогенез	
2.2. Клиника и диагностика	
2.3. Профилактика и лечение	
Глава 3. ХРОНИЧЕСКАЯ ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	
3.1. Частота, этиология и патогенез	
3.2. Нарушение созревания плаценты	
3.3. Нарушение плацентарного кровообращения	
Глава 4. КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	
4.1. Рост и развитие плода	
4.2. Состояние плода	
4.3. Оценка состояния плаценты и плацентарного кровообращения	
4.4. Нарушения гормонального баланса	
4.5. Показатели гемостаза и метаболизма	
Глава 5. ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННОГО	
5.1. Гипотрофия новорожденных	
5.2. Состояние новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию	
Глава 6. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	
6.1. Обоснование патогенетической терапии	
6.2. Лечебные и профилактические мероприятия	
Глава 7. ПРОГНОЗ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА. Ю. Б. Котов, С. Ю. Лукашенко, А. В. Алексеевский	
7.1. Модель динамики развития плода	
7.2. Прогноз рождения ребенка с низкой массой тела	
7.3. Прогноз эффективности терапии	
Список литературы	