

Л. В. ВАСИЛЕНКО, С. А. СТЕПАНОВ,
Е. В. КУСЛИЕВА

ПЛОД И НОВОРОЖДЕННЫЙ ПРИ
НАРУШЕНИИ ВНУТРИУТРОБНОГО
РАЗВИТИЯ

Издательство
Саратовского медицинского университета
2001

Л. В. ВАСИЛЕНКО, С. А. СТЕПАНОВ,
Е. В. КУСЛИВА

**ПЛОД И НОВОРОЖДЕННЫЙ ПРИ
НАРУШЕНИИ ВНУТРИУТРОБНОГО
РАЗВИТИЯ**

Издательство
Саратовского медицинского университета
2001

УДК - 611 – 013.85 – 018 – 091 - 092

Монография посвящена проблеме изменения состояния плода и новорожденного при внутриутробном нарушении его развития и включает вопросы диагностики, лечения и родоразрешения беременных при данной патологии; основные акушерские осложнения: гестоз, невынашивание, перенашивание; морфологические особенности последа при задержке внутриутробного развития плода, патоморфология органов погибших детей в перинатальном периоде.

Для врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, патоморфологов, студентов медицинских вузов, интернов.

Рецензенты:

Член-корреспондент РАЕН, докт. мед. наук, профессор

А. П. Милованов;

доктор медицинских наук И. А. Салов;

доктор медицинских наук, профессор Г. И. Хрипунова

В 4108160000 - 65

И 49 (03) - 2001

ISBN 5-7213-0060-2

© Л. В., Василенко, С. А. Степанов.

Е. В. Кушлева, 2001

©Саратовский медицинский
университет, 2001

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДФ - аденозин дифосфатаза,
АГ - антиген,
АК - арахидоновая кислота,
АКТ - акцидентальная трансформация,
АОА - антиокислительная активность,
АТ - антитела,
АФП - альфа-фетопротеин,
БП - бета-гликопротеин,
БП - базальная пластинка,
БПР - бипариетальный размер,
ВГ - врожденная гипотрофия,
ВГП - внутриутробная гипотрофия плода,
ВЗРП - внутриутробная задержка развития плода,
ВЛОК - внутрисосудистое лазерное облучение крови,
ВСДМ - высота стояния дна матки,
ГБ - гипертоническая болезнь,
ДБ - длина бедра,
ДЦП - детский церебральный паралич,
ЗВУР - задержка внутриутробного развития,
ЗГВ - задержка гестационного возраста,
КТГ - кардиотокографическое исследование,
ЛДГ - лактатдегидрогеназа,
МВП - межворсинчатое пространство,
МДА - малоновый диальдегид,
НО - нафтил эстераза,
НЭЖК - незэтерифицированные жирные кислоты,
ОГ - окружность головы,
ОЖ - окружность живота,
ОРВИ - острые респираторные вирусные инфекции,
ОРЭ - осмотическая резистентность эритроцитов,
ПГ - простагландины,
ПГЕ - простагландины группы Е,
ПЛ - плацентарный лактоген,
ПМЯЛ - полиморфноядерные лейкоциты,
ПОЛ - перекисное окисление липидов,
ППК - плацентарно-плодовый коэффициент,
ППН - первичная плацентарная недостаточность,
ПРЭ - перекисная резистентность эритроцитов,
ПТ - периферический трофобласт,
САД - среднее артериальное давление,
СВР - системная воспалительная реакция,
СДГ - сукциналдегидрогеназа,
СЗРП - синдром задержки развития плода,
СИ - сосудистый индекс,
СП - синцитиальные почки,
СПОН - синдром полнорганной недостаточности,
ТНФ - тумор-некротизирующий фактор,
УПБ - угроза прерывания беременности,
ФАГ - фактор активности тромбоцитов,
ФПН - фетоплацентарная недостаточность,
ХГ - хорионический гонадотропин,
ХП - хориальная пластинка,
ХЭ - хориональный энтеллий,
ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы,
ЦРП - церулоплазмин,
ЭРФ - эндотелийрасслабляющий фактор

ВВЕДЕНИЕ

Внутриутробное нарушение развития плода в последние годы встречается нередко и получило название “Внутриутробная гипотрофия плода” (ВГП). Этой патологии принадлежит одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. ВГП часто становится причиной психосоматической и интеллектуальной неполноценности ребенка в последующие годы жизни.

Под ВГП понимают дефицит массы по отношению к росту новорожденного для данного гестационного возраста.

Различают также задержку внутриутробного развития новорожденного (ЗВУР). Под задержкой внутриутробного развития понимают снижение массы тела при рождении ниже 10-го перцентиля согласно гестационному сроку.

Синдром задержки развития плода (гипотрофия) занимает важное место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Задержка внутриутробного развития плода является симптомом экстрагенитальной и акушерской патологии. В литературе встречаются термины, которые обозначают данную патологию. Это - “внутриматочная задержка развития плода” (ВЗРП), “маловесные дети”, несоответствующие гестационному сроку, “гипотрофия и дистрофия плода” (Серов В. Н. и соавт., 1997). Г. К. Степанковская и соавт. (1997) предлагают использовать термин ВЗРП. Такого же мнения придерживаются Е. Т. Михайленко и соавт. (1992). Отставание в развитии плода связано не только с нарушением его питания, но и с факторами, замедляющими его рост. Наиболее обособленным является употребление термина “синдром задержки развития плода” (Серов В. Н. и соавт., 1997).

ЗВУР плода является основной причиной высокого риска перинатальной смертности, инфекционной и соматической заболеваемости новорожденного, нарушений физического и психического развития в дальнейшем. Частота нарушений роста и развития плода составляет 8-10% (Степанов С. А. и соавт., 1988), 18% (Михайленко Е. Т. и соавт., 1992). По данным ВОЗ, частота этой патологии колеблется от 5 до 67%. Поэтому проблема ЗВУР ребенка приковала к себе внимание акушеров, неонатологов, педиатров и морфологов. Внимание анатомов обусловлено тем, что внутриутробное нарушение роста и развития имеет в своей основе синдром первичной и чаще вторичной плацентарной недостаточности как результат сложной поликаузальной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния матери в рамках единой функциональной системы «мать-плацента-плод». При этом появляются морфологические изменения последа, что привлекает особое внимание морфологов. Детальная расшифровка морфологических особенностей последа, биохимических, иммунных и клинических данных позволит выработать целостное представление об изучаемой патологии и разработать патогенетические механизмы коррекции, что приведет к улучшению перинатальных показателей.

Частота внутриутробного нарушения развития плода в последние годы имеет тенденцию к росту. Этому способствуют экологическое неблагополучие, радионуклидное загрязнение местности, гиподинамия, неудовлетворительное питание с высоким удельным весом углеводов, рост концентраций нитратов и нитритов в продуктах.

В последние годы значительно снизился индекс здоровья женского населения. Это способствует формированию патологии полового созревания и в свою очередь

внутриутробному нарушению развития плода. Эта патология развивается на фоне расстройства процессов становления репродуктивной системы женщины.

Репродуктивные нарушения во время беременности провоцируют развитие таких осложнений беременности, как гестоз, недонашивание и перенашивание беременности. У женщин с гестозами угроза недонашивания беременности встречается в 35% случаев. Частота перенашивания беременности составляет 4,5-5,5% (Василенко Л. В., 1982; 1993; 2000). В связи с этим для работы практических врачей большое значение имеет совершенствование медицинских методов оказания помощи беременным с гестозами, угрозой недонашивания и перенашивания беременности. Авторы предлагают доклиническую диагностику и превентивное лечение этих осложнений беременности. Предупредительное лечение необходимо проводить у беременных группы риска по развитию гестоза, угрозе недонашивания и перенашивания беременности. Предупредительные мероприятия всегда более эффективны, чем лечение клинически выраженной патологии.

Руководствуясь подобными соображениями, мы остановимся в основном на проблемах гестозов, угрозы недонашивания и перенашивания беременности и внутриутробного развития плода при этой патологии. Кратко будут освещены патология центральной нервной системы и общая заболеваемость детей, родившихся при указанных осложнениях беременности.

ЧАСТЬ I. ДИАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА, СПОСОБЫ РОДРАЗРЕШЕНИЯ ПРИ ЭТОЙ ПАТОЛОГИИ

Глава I. Диагностика задержки роста и развития плода

Задержка развития плода является наиболее значимым клиническим проявлением синдрома хронической недостаточности фетоплацентарного комплекса. Существуют две клинические формы задержки внутриутробного развития: симметричная и асимметричная. Они различаются по этиологическим факторам риска их возникновения и по патогенезу.

Симметричная форма задержки внутриутробного развития плода характеризуется дефицитом массы и длины плода для данного гестационного возраста, пропорционально сниженным размерам головки и туловища. Симметричная ЗВРП возникает как результат первичного анатомо-функционального нарушения фетоплацентарного комплекса под влиянием факторов, воздействующих в период раннего эмбриогенеза и плацентации как медицинского (генетические нарушения, половой инфантилизм, инфекции, патология репродуктивного иммунитета), так и социально-экологического характера (алиментарный фактор, курение, алкоголизм, наркомания, экстремальные климатические условия).

Асимметричная форма ЗВРП проявляется снижением массы плода при нормальных размерах головки и длины тела, наличием признаков пониженного питания (уменьшение массы паренхиматозных органов, диаметров туловища, толщины подкожной клетчатки). Формирование асимметричной ЗВРП происходит на фоне вторичной плацентарной недостаточности. Расстройства маточно-плацентарного кровообращения при этом обусловлены такими факторами, как экстрагенитальные заболевания матери (сердечно-сосудистой системы, печени, почек) и осложнения беременности (гестозы, хроническая угроза прерывания, анемия, иммунный конфликт, предлежание плаценты).

Необходимость ранней диагностики задержки внутриутробного развития плода требует комплексного, систематического обследования беременной с использованием клинических, инструментальных, биохимических, гормональных, иммунологических методов.

При клиническом обследовании большое значение в диагностике ЗВРП имеют высота стояния дна матки (ВСДМ) над лоном и окружность живота (ОЖ) в динамике через каждые 1-2 недели. При физиологической беременности прирост ВСДМ составляет до 28 недель - 1-2 см за неделю, до 36 недель - 0,5 - 1,5 см за неделю, после 36 недель - 0,2 - 0,5 см за неделю. Отсутствие увеличения ВСДМ при последних трех измерениях свидетельствует о ЗВРП. Об этом же говорит еженедельное снижение прироста данного показателя.

При этом, как правило, снижается величина прибавки массы тела женщины, особенно во второй половине беременности. К моменту родов прибавка массы за период беременности составляет менее 6-7 кг при норме - 10-11 кг.

Наиболее объективным методом диагностики ЗВРП является ультразвуковая биометрия плода и плаценты. Диагностическая ценность метода возрастает при проведении УЗИ в 16, 24-28, 32-36 недель беременности. УЗ-фетометрия включает измерение бипариетального размера (БПР) головки, среднего диаметра грудной клетки, живота, длины бедра (ДБ) и сопоставление полученных данных с нормативными показателями для данной популяции (табл. I).

Таблица I

Показатели фетометрии в зависимости от срока беременности (данные Е. Т. Михайленко и соавт., 1992)

Срок гестации	Бипариетальный размер, мм	Диаметр живота, мм	Длина бедра, мм
14	24 ± 3	24 ± 4	13 ± 3
15	28 ± 3	28 ± 3	6 ± 3
16	32 ± 4	32 ± 5	20 ± 4
17	36 ± 3	36 ± 3	24 ± 4
18	40 ± 3	40 ± 3	27 ± 3
19	43 ± 4	43 ± 4	30 ± 3
20	47 ± 3	47 ± 3	33 ± 3
21	50 ± 4	51 ± 4	36 ± 4
22	53 ± 4	54 ± 4	39 ± 3
23	56 ± 4	58 ± 4	41 ± 4
24	59 ± 5	61 ± 5	44 ± 4
25	62 ± 4	64 ± 4	46 ± 4
26	65 ± 4	67 ± 4	49 ± 4
27	68 ± 4	71 ± 4	51 ± 3
28	71 ± 4	74 ± 4	53 ± 2
29	73 ± 4	77 ± 4	55 ± 4
30	75 ± 5	79 ± 5	57 ± 4
31	78 ± 5	82 ± 5	59 ± 4
32	80 ± 5	85 ± 5	61 ± 4
33	82 ± 6	87 ± 6	63 ± 3
34	84 ± 5	90 ± 5	65 ± 3
35	86 ± 6	92 ± 7	67 ± 4
36	88 ± 6	95 ± 6	69 ± 4
37	89 ± 2	97 ± 10	71 ± 3
38	91 ± 4	99 ± 9	73 ± 5
39	93 ± 6	101 ± 9	74 ± 4
40	94 ± 5	103 ± 12	76 ± 5

При выявлении отклонений одного или всех параметров следует выполнить расширенную фетометрию. Дополнительно измеряют окружности головки и живота. Вычисляется соотношение между окружностями головки и живота (ОГ : ОЖ), длин бедра и окружностью живота (ДБ : ОЖ).

Начальные проявления ЗВРП при УЗИ удается определить в срок 22-24 недели беременности. При этом находят уменьшение диаметра живота. В ряде случаев выявляют увеличение толщины плаценты. Это свидетельствует о компенсаторных процессах в фето-плацентарной системе.

При асимметричной форме ЗВРП отставание размеров живота отмечается при нормальном росте головки и бедра плода. Эта форма ЗВРП диагностируется при однократном исследовании на основании нарушения пропорций фетометрических параметров. При этом увеличивается соотношение ОГ : ОЖ и ДБ : ОЖ по сравнению с нормой.

Симметричная ЗВРП при точно известном гестационном возрасте диагностируется на основании пропорционального уменьшения размеров головки, туловища, конечностей.

Если срок беременности точно не известен и подозревается симметричная ЗВРП, необходимо провести повторную УЗ-фетометрию через 2 недели. О наличии симметричной формы ЗВРП будет говорить низкий по сравнению с нормой темп прироста фетометрических показателей.

Симметричная ЗВРП часто может сочетаться с врожденными пороками развития сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта плода, нарушениями фетального остеосинтеза.

Диагностическое значение при ЗВРП имеет толщина плацент. До 32-недельного срока беременности у 30% женщин с ЗВРП этот показатель превышает нормативные значения (табл. 2). Это свидетельствует о компенсаторных процессах в плаценте.

У 15% женщин наблюдается уменьшение толщины плаценты ниже нормативных границ.

После 32 недель беременности у женщин с ЗВРП чаще наблюдается патологическое истончение плаценты.

Толщина плаценты у женщин при неосложненной беременности
(данные Михайленко Е. Т. и соавт., 1992)

Срок беременности, нед.	Толщина плаценты, мм
10	13 ±4
12	15±4
13	16±4
14	17±5
15	18±5
16	19±5
17	19±5
18	20±6
19	21±5
20	22±7
21	23±7
22	24±7
23	25±6
24	25±6
25	26±6
26	27±6
27	28±6
28	29±7
29	30±7
30	30±6
31	31±6
32	32±7
33	33±7
34	34±7
35	35±7
36	36±8
37	34±7
38	34±7
39	34±7
40	34±7

В третьем триместре беременности при ЗВРП может наблюдаться маловодие. Это свидетельствует о неблагополучии в фетоплацентарном комплексе. Выявление маловодия во втором триместре требует медико-генетического консультирования. В таком случае часто отмечаются пороки развития плода.

Более чем у 2/3 беременных с синдромом ЗВРП при УЗИ выявляют преждевременное созревание плаценты. У 1/3 беременных гипотрофия плода сочетается с патологически "незрелой" плацентой, что может свидетельствовать о нарушениях плодово-материнских иммунных взаимоотношений (Степанов С.А., Кириченко А.К., 1997).

О состоянии внутриутробного плода можно судить по его биофизическому профилю, который включает дыхательные движения плода, мышечный тонус, движения тела, реактивность частоты сердечных сокращений при проведении

нестрессовой кардиоотографин, объем околоплодных вод, степень зрелости плаценты (табл. 3).

Таблица 3

Балльная оценка биофизического профиля плода.

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла
Дыхательные движения плода	Отсутствуют или есть никотообразные ДДП	Эпизоды ДДП продолжительностью менее 30 с или ДДП с частотой 30 в минуту	Продолжительность эпизодов ДДП более 30с частота ДДП более 30 в мин.
Движения плода	Отсутствуют	1-2 движения за 30 мин	Три и более движений за 30 мин
Тонус плода	Полное разгибание или отсутствие шевелений	Наличие эпизодов разгибаний конечностей и туловища без возвращения в позицию сгибания	Одни и более эпизодов разгибания конечностей, туловища с возвратом в исходное положение сгибания
Объем околоплодных вод	Вертикальный размер кармана менее 1 см	Размеры жидкостных карманов менее 2 см, но более 1 см, или многоводие	Наличие двух и более жидкостных карманов с вертикальным размером более 2 см
Показатель степени зрелости плаценты	0ст, III ст	Плацента расположена по задней стенке и степень зрелости определить трудно	I и II ст
Нестрессовый тест (КТГ)	Одна акселерация, или наличие переменных децелераций	2-4 акселерации	Пять и более акселераций с амплитудой 15 уд/мин и более. продолжительность не менее 15 с.

Каждый признак оценивается в течение 30 мин наблюдения. Суммарная оценка 8-12 баллов соответствует нормоксическому состоянию плода. 5-7 баллов расцениваются как начальные признаки гипоксии плода. 4 балла и менее свидетельствуют о выраженной гипоксии плода. В этом случае риск перинатальных гипоксических осложнений высок.

Развернутое биофизическое тестирование плода проводится после 30-недельного срока беременности.

На первом этапе определения биофизического профиля плода можно ограничиться использованием таких параметров, как дыхательные движения, двигательная активность плода, объем околоплодных вод. При отклонении хотя бы одного из них от нормы осуществляется развернутая оценка всех вышеуказанных показателей.

При ЗВРП биофизический профиль плода определяют один раз в неделю. Динамика полученных данных определяет тактику ведения беременной, срок и способ родоразрешения.

Скрининговым биофизическим тестом может служить еженедельная оценка движений плода самой беременной. В положении лежа на левом боку женщина отмечает количество движений плода. Плохими прогностическими признаками является число движений менее четырех за 2 часа регистрации в течение дня. Беременная должна определять движения плода 4 раза в день по 30 мин. Снижение или увеличение движений плода более чем в 2 раза, особенно их исчезновение, свидетельствуют о внутриутробном страдании плода.

О состоянии плода свидетельствует кардиотокографическое исследование (КТГ). КТГ - это мониторинговая регистрация частоты сердечных сокращений плода одновременно с сократительной деятельностью матки и движениями плода. Исследования проводят в третьем триместре беременности.

Анализируют базальную частоту сердечных сокращений. В норме она составляет 120-160 уд/мин. Определяют вариабельность сердечного ритма, его изменчивость. Регистрируют реакцию сердечной деятельности на функциональные пробы в условиях нестрессового теста. В более поздние сроки беременности (после 38 нед.) определяют контрактильный тест с применением маммарной аутостимуляции по стандартной методике. Длительность записи должна составлять 40 минут.

КТГ не выявляет каких-либо характерных признаков для ЗВРП, но является объективным методом контроля за состоянием плода. О прогрессировании гипоксии плода свидетельствуют снижение вариабельности сердечного ритма и реакции акселерации, наличие спонтанных децелераций, неактивного нестрессового и положительного контрактильного тестов. Появление таких признаков требует интенсивной терапии внутриутробной гипоксии плода и бережного родоразрешения.

Эхографическое исследование плода при задержке его внутриутробного развития имеет большое значение. При этом диагностируется большинство пороков сердечно-сосудистой системы плода, оценивается функциональное состояние системы фетального кровообращения.

ЭхоКГ показатели имеют особенности при асимметричной и симметричной формах синдрома ЗВРП.

Для асимметричной формы характерны изменения кардиогемодинамики по гипердинамическому типу. При этом обнаруживаются увеличенные по сравнению с нормой объемы желудочков сердца, как в систолу, так и в диастолу. Ударный индекс повышен в 1,5 раза. Увеличена масса миокарда.

При симметричной форме ЗВРП изменения кардиогемодинамики отмечаются у плодов со второй и третьей степенью тяжести синдрома и имеют признаки гиподинамического типа.

При этом ударный объем снижен, уменьшены фракции выброса левого желудочка.

Ценную информацию о состоянии внутриутробного плода дает УЗИ. Во второй половине беременности при УЗИ сердца отчетливо визуализируются шесть стандартных сечений: четырехкамерный срез, четырехкамерный срез с основанием

аорты, срез по длинной оси левого желудочка, срез по длинной оси правого желудочка через полые вены, срез через дугу аорты и срез через легочной ствол.

Определяют систолический и диастолический объемы желудочков, ударный объем, фракцию выброса левого желудочка, массу миокарда.

С помощью доплерометрии исследуют кровотоки в системе «мать-плацента-плод». Проводят топическую диагностику гемодинамических нарушений на самых ранних, доклинических этапах формирования ЗВРП, дифференцируют варианты плацентарной недостаточности. Это позволяет принять патогенетически обоснованную акушерскую тактику.

Состояние кровотока в артерии пуповины служит информативным показателем плодово-плацентарного кровообращения. Допплерометрическое исследование кровотока в маточной артерии дает информацию о маточно-плацентарном кровотоке. Маточная артерия и артерия пуповины относятся к сосудам с низкой резистентностью. В норме наблюдается высокий диастолический компонент, обеспечивающий непрерывное движение крови как в систолу, так и в диастолу. Гемодинамические нарушения в этих сосудах проявляются снижением конечной диастолической скорости кровотока, повышением сосудистого сопротивления.

Допплерометрическое исследование кровотока в аорте, пупочной вене, внутренней сонной артерии плода позволяет характеризовать плодовую гемодинамику. Показателями нарушения кровотока в аорте плода являются нулевые или отрицательные значения диастолического компонента, что отражает периодическое прекращение движения крови через этот сосуд или ее обратный ток.

При первичной плацентарной недостаточности и симметричной ЗВРП гемодинамические нарушения в сосудах плодово-плацентарного кровообращения отмечается снижение конечной скорости диастолического кровотока в артериях пуповины; как правило, происходит выкидыш.

У беременных со вторичной плацентарной недостаточностью наступает асимметричная ЗВРП. Нарушения кровотока более выражены в маточной артерии. Отмечается снижение конечного объема диастолического кровотока, увеличивается систоло-диастолическое отношение - более 2,5. Показатели плацентарно-плодовой гемодинамики изменяются в меньшей степени. При прогрессировании патологического процесса в системе мать-плод вторично страдает гемодинамика. Вначале регистрируются нарушения в артерии пуповины, а затем - в аорте плода.

Во внутренней сонной артерии даже при тяжелом страдании плода отмечается возрастание диастолического компонента кровотока. Снижается сосудистая резистентность. Это обеспечивает компенсаторный механизм поддержания кровоснабжения головного мозга плода. В этом проявляется централизация кровообращения.

Представление о маточно-плацентарном кровообращении дает скинтиграфия плаценты. Определяют динамику поступления и распределения вводимых в периферическую кровь матери радиофармпрепаратов. С этой целью вводят технеций, индий. Они связываются с альбумином человеческой сыворотки. Эти препараты имеют большую молекулярную массу и накапливаются в межворсинчатом пространстве, не проникая через плацентарный барьер. Исследование производят с помощью гамма-камеры, снабженной вычислительной системой обработки полученных данных.

Замедление кровотока в межворсинчатом пространстве свидетельствует о недостаточности плацентарного кровообращения. При этом снижается объем крови в межворсинчатом пространстве на 1/3 по сравнению с неосложненной беременностью.

Информативна при ЗВРП динамическая сцинтиграфия на фоне внутривенного кратковременного фармакологического токолиза партусистеном 0,25 мг на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия. Увеличение объема крови в межворсинчатом пространстве в результате токолиза по сравнению с исходным состоянием считается положительной пробой. Это свидетельствует о достаточных функциональных резервах фетоплацентарной системы.

Если аналогичные изменения отсутствуют, то проба считается отрицательной. Это свидетельствует о декомпенсированной фето-плацентарной недостаточности. Так дифференцируют функциональные нарушения в плаценте от органических, что позволяет прогнозировать эффект лечения.

Оценка динамики заполнения радионуклидами раздельно межворсинчатого пространства и крупных сосудов матки позволяет определить уровень нарушений маточно-плацентарного кровотока: в маточно-плацентарном или плодово-плацентарном бассейнах, что имеет большое значение при выборе метода лечения. ЗВРП диагностируется на основании определения уровня гормонов. Большое диагностическое значение имеет определение уровня плацентарного лактогена (ПЛ) и эстриола в динамике развития беременности. Плацентарный лактоген - это белковый гормон. Он продуцируется плацентой и отражает ее функцию. У беременных с ЗВРП уровень плацентарного лактогена снижен пропорционально тяжести заболевания.

Эстриол - это стероидный гормон. Его концентрация в крови зависит от функционального состояния плода. Поэтому его уровень является диагностическим тестом при ЗВРП. Если уровень эстриола снижается более, чем на 30%, то это может быть вероятным признаком синдрома ЗВРП. Если его уровень снижен на 50%, то риск неблагоприятного перинатального исхода очень высок.

Недостаточная продукция плацентарного лактогена и эстриола с ранних сроков беременности характерна для женщин с патологией полового созревания и свидетельствует о ранней функциональной несостоятельности плаценты, что с высокой точностью позволяет прогнозировать развитие ЗВРП.

Специфические белки беременности также имеют большое диагностическое значение при диагностике ЗВРП. Из многочисленных белков, синтезируемых фетоплацентарным комплексом, диагностическим признаком ЗВРП обладают β_1 -гликопротеин (БГП) и альфа-фетопроtein (АФП). БГП продуцируется трофобластом. АФП синтезируется в печени плода.

При физиологической беременности уровень БГП прогрессивно повышается и достигает пика в 36 недель. На этом уровне он сохраняется до родов. Количественное определение БГП иммуноферментным, иммунодиффузным методами может быть скрининговым тестом для выявления беременных с риском развития ЗВРП. Диагностически значимой величиной после 30 нед. беременности является содержание БГП в крови менее 100 мг/л.

Индивидуальные колебания концентрации АФП довольно широки. Патологический уровень АФП в сыворотке крови беременных при отсутствии дефектов ЦНС у плода, начиная с 16-недельного срока, рассматривается как ранний маркер риска развития ЗВРП.

Иммунный статус беременной отражает состояние гомеостаза у женщины. Нарушения плодово-материнских иммунных взаимоотношений часто приводят к ЗВРП. Иммунные нарушения являются важным звеном развития ЗВРП (Михайленко Е. Т. и соавт., 1992). Число Т- и В- лимфоцитов, их функциональная активность, количество клеток субпопуляций Т-лимфоцитов имеют значительные колебания при физиологической и осложненной ЗВРП беременности. Поэтому их диагностическая

ценность имеет место в тех случаях, когда определяются низкие значения этих показателей.

Иммунный статус беременных с ЗВРП характеризуется иммунодефицитом. При этом изменяется синтез сывороточных иммуноглобулинов. Наблюдается низкая чувствительность лимфоцитов к тимическим факторам, что обусловлено функциональной неполноценностью клеточных мембран.

Диагностическим тестом при ЗВРП служит повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) малых размеров. Они определяются преципитацией 7% полиэтиленгликолем и являются наиболее патогенными.

Высокий уровень аутоиммунных лимфоцитотоксических антител - более 25% и гетерофильных гемолизинов - более 1,1 ед. экстинции, являются диагностическими критериями ЗВРП.

Часто у женщин с ЗВРП выявляют стабильно высокий уровень гетерофильных гемолизинов, аутолимфоцитотоксических антител. Такое сочетание часто наблюдается при неэффективной терапии ЗВРП и сопровождается высокой перинатальной смертностью.

У трети беременных с ЗВРП наблюдается снижение Т-супрессорного звена Т-лимфоцитов. Если число Т-супрессоров после лечения не восстанавливается, это следует считать неблагоприятным прогностическим признаком. Повышение клеточной иммуносупрессии может служить компенсаторным механизмом, который направлен на блокирование повреждающего действия ЦИК и патогенных антител на фетоплацентарный комплекс.

Глава 2. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ РИСКА ПО ЗАДЕРЖКЕ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Профилактика ЗВРП включает выделение женщин с повышенным риском патологии, выявление при УЗИ беременных с тенденцией к ЗВРП и проведение патогенетического лечения.

Повышенный риск развития ЗВРП необходимо установить до наступления беременности или в ранние сроки гестации по совокупности социальных, демографических, анамнестических данных.

В группу риска по ЗВРП включают следующих женщин:

- юных и пожилых первородящих;
- с наличием профессиональных и бытовых вредностей;
- с недостаточным или неадекватным питанием;
- злоупотребляющих алкоголем, курением, принимающих наркотики;
- живущих на территориях, загрязненных радионуклидами;
- родившихся с малой массой;
- с патологией полового созревания;
- с эндокринными нарушениями;
- с недонашиванием беременности, выкидышами;
- с мертворождением в анамнезе;
- с ЗВРП при предыдущих беременностях;
- с хроническими инфекциями;
- с патологией печени, почек, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- с частыми простудными и аутоиммунными процессами;
- с аномалиями развития и опухолями матки;
- беременные, лечившихся с ранних сроков беременности;
- с хрупким миниатюрным телосложением и низкой массой тела до наступления беременности.

В последние годы акценты проблем перинатологии стали смещаться к первому триместру беременности. В этом периоде происходит формирование фетоплацентарной системы, закладка органов и тканей эмбриона, что и определяет течение беременности и ее исход (Edwards R. et al., 1991; Hamilton W. et al., 1985). Г. М. Савельева и соавт. (2000) разработали методику прогнозирования осложнений беременности на основании эхографического изучения плодного яйца в первом триместре. Так, при снижении объемов плодного яйца и амниотической полости в первом триместре беременности вероятность преждевременных родов составляет 79%. При снижении объема плодного яйца и наличии патологии желточного мешка вероятность развития ВЗРП возрастает до 74%. Авторы пришли к выводу, что изучение эхографических особенностей плодного яйца в первом триместре позволит прогнозировать такие осложнения беременности, как преждевременные роды и ВЗРП, а, следовательно, проводить коррекцию уже в этом периоде.

Для ведения женщин с риском ЗВРП важное значение имеет правильное определение срока беременности. Поэтому необходимо брать беременных на учет в первом триместре и сразу проводить УЗИ.

Повторная оценка риска ЗВРП проводится после обследования беременной с учетом факторов, выявленных при текущей беременности. Особое значение имеют длительная угроза прерывания беременности, поздний гестоз, перенашивание.

При диспансерном ведении беременных с риском ЗВРП после исключения врожденных аномалий развития плода обязателен УЗИ-контроль ежемесячно.

Для исключения аномалий развития плода необходимо проведение пренатальной диагностики.

Профилактика ЗВРП включает устранение вредных факторов, воздействующих на организм женщины. Необходимы соблюдение рационального режима труда и отдыха, выполнение дозированных физических упражнений, пребывание на свежем воздухе. Питание должно быть полноценным с достаточным количеством белка, витаминов. Рекомендуется двух-, трехчасовой отдых в дневное время в положении лежа.

Особое место занимает профилактика таких осложнений беременности, как гестозы, невынашивание и перенашивание беременности, воспалительные заболевания внутренних половых органов, экстрагенитальная патология.

Профилактическое лечение показано беременным группы риска ЗВРП в сроки до 12 нед, в 20-22 и после 32 недель. Лечение проводится курсами (14-21 день) и включает применение сосудорасширяющих препаратов, дезагрегантов, витаминов, аминокислот.

Снижение темпов прироста фетометрических показателей позволяет думать о вероятности формирования ЗВРП. При подозрении на ЗВРП УЗИ проводится один раз в 2 недели. Нормализация темпов роста под влиянием лечения позволяет ожидать рождения ребенка, соответствующего сроку беременности.

Глава 3. ЛЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Пrenатальное наблюдение беременных с ЗВРП включает еженедельное исследование сердечной деятельности плода с оценкой нестрессового теста. После 36 нед. проводят контрактильный тест с маммарной аутоstimуляцией, комплексное определение фетального биофизического профиля.

При декомпенсированной плацентарной недостаточности определяют степень зрелости легких плода и принимают решение о досрочном родоразрешении. До 36 недель в случае досрочного родоразрешения высока вероятность респираторных нарушений у ребенка. Однако в условиях хронической плацентарной недостаточности возрастает опасность гибели плода. При родоразрешении необходимо иметь определенные гарантии в отношении жизнеспособности новорожденного.

Лечение ЗВРП направлено на улучшение маточно-плацентарного кровотока. Это достигается применением сосудорасширяющих, спазмолитических препаратов, улучшающих реологию крови.

Для лечения ЗВРП широко используют трентал, ксантинола никотинат, эуфиллин, курантил.

Трентал оказывает сосудорасширяющее, антиагрегантное действие, снижает периферическое сосудистое сопротивление, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. Препарат применяют внутривенно капельно 5 мл 2% раствора на 10% глюкозе или реополиглюкине (200-400 мл). После недельного лечения трентал назначают внутрь 0,1 г 3 раза в день 20-30 дней.

Ксантинола никотинат (компламин) применяют в виде 15% раствора. Вводят внутривенно капельно 200 мл 20% раствора глюкозы. Через 7 дней после начала лечения переходят на прием таблеток 0,15 г 3 раза в день.

Эуфиллин вызывает хороший спазмолитический и сосудорасширяющий эффект. Применяется внутривенно по 10 мл 2,4% раствора капельно с 500 мл 5% глюкозы. Курс лечения - 10 дней ежедневных вливаний.

Благоприятное действие на маточно-плацентарное кровообращение оказывает дроперидол. Он уменьшает периферическое сосудистое сопротивление, повышает устойчивость головного мозга к гипоксии. В дозе 0,1 мг на 1 кг он не оказывает депрессивного действия на функцию дыхания.

Низкомолекулярные декстраны (реополиглюкин, реоглюман, декстран, окситилированный крахмал) активно восстанавливают микроциркуляцию. Их антиагрегантное действие улучшает процессы микроциркуляции в большей степени в плаценте и в меньшей степени - в миокарде и ткани мозга. Реоглюман применяется по 5 мл на 1 кг массы внутривенно капельно ежедневно на протяжении 1-2 недель. С реополиглюкином вводят 5 тысяч гепарина.

Затем переходят на подкожное введение гепарина по 3-5 тыс. ЕД через 6 часов в течение 2-5 недель. Проводится гемостазиологический контроль. Гепарин тормозит тромбообразование, нормализует проницаемость сосудистой стенки, расширяет кровеносные сосуды, оказывает антигипоксическое действие. Препарат не проникает через плацентарный барьер. За 2-3 суток до родоразрешения гепарин отменяют с постепенным снижением дозы.

Выраженными антиагрегационными свойствами обладает курантил. Лечение препаратом проводят в течение 1-1,5 месяцев во втором-третьем триместрах беременности. Суточная доза 100-150 мг. Препарат проникает через плаценту и оказывает прямое положительное влияние на гемодинамику плода.

Для лечения ЗВРП с успехом применяется фармакологический токолиз. Используют партусистен, алулент, ритодрин, изадрин, генипрал и др. β -миметики

вызывают увеличение маточно-плацентарного кровотока. Это положительно влияет на рост плода.

β -адреномиметики применяют через рот, от нескольких недель до 2 месяцев. Так, партусистен назначают по 5 мг 3 раза в сутки. Внутривенное введение β -адреномиметиков показано при выраженной угрозе прерывания беременности. Одновременно применяются блокаторы кальциевых каналов: верапамил, нифедипин.

При лечении β -адреномиметиками нельзя применять диуретики, кортикостероиды. β -адреномиметики противопоказаны при сердечно-сосудистых заболеваниях, при сахарном диабете, тиреотоксикозе.

β -адреномиметики проникают через плацентарный барьер. Они могут вызвать у плода стимуляцию гликонеогенеза, увеличение секреции инсулина, изменение функции щитовидной железы, ишемию миокарда.

Токолитическое действие оказывают антагонисты кальция - верапамил (изоптин, финоптин), нифедипин (коринфар, кордафен). Они обладают выраженными вазоактивными свойствами, заметным гипотензивным эффектом, особенно эффективны, когда ВЗРП развивается на фоне гипертензии (гестозы, заболевания почек и др.).

Веропамилом назначают по 40 мг 2-3 раза в день, нифедипин - по 10 мг 2-3 раза в день. Курс лечения 2-4 недели.

Маточно-плацентарный кровоток регулируется гормонами.

Сигетин обладает эстрогенным действием. Он вызывает расширение сосудов матки, увеличивает маточно-плацентарный кровоток. Вводят по 2-4 мл 1-2% раствора внутримышечно или внутривенно по 10 мл на 300 мл 5% раствора глюкозы. Курс лечения 10 дней. Можно вводить по 4 мл на 20 мл 20% глюкозы струйно.

Для лечения ВЗРП может быть использован туринал. Он увеличивает продукцию гормонов фетоплацентарного комплекса, таких как плацентарный лактоген, эстриол, прогестерон. Это приводит к улучшению маточно-плацентарного кровообращения.

Туринал назначают по 10-15 мг в сутки. Ацетомепрегнол - по 1-1,5 мг в сутки на протяжении 3-5 недель. Дозу снижают каждые 5-7 дней на 1 таблетку. За 1-2 недели до родов терапию прогестагенами отменяют. Таблетки противопоказаны при гиперандрогениях. Их применение может привести к спонтанному прерыванию беременности.

Маточно-плацентарный кровоток улучшается при абдоминальной декомпрессии, диатермии солнечного сплетения и околопочечной области.

Курс абдоминальной декомпрессии включает 10-15 ежедневных сеансов длительностью по 30 мин. При этом усиливаются маточный кровоток, плацентарная перфузия.

Диатермия солнечного сплетения и околопочечной области рефлекторно воздействует на сосудистый тонус и матку. Длительность процедур 20-30 мин. Курс лечения - 10 сеансов.

Улучшение метаболизма в фетоплацентарной системе достигается применением аминокислот, витаминов, препаратов железа, кислорода.

Беременным с ВЗРП проводят 10-15 курсов гипербарической оксигенации по 60-90 мин каждый при 1,8-12,9 атм.

Применяют кислородные коктейли, длительные ингаляции воздушно-кислородной смеси (1:1).

Хороший лечебный эффект имеет применение глюкозы. Ежедневно вливают 2000 мл 10% раствора глюкозы с инсулином. Активными энергетическими и пластическими материалами являются аминокислоты: аминон, альвезин, левамин,

полиамин. Положительное действие оказывают жировые эмульсии: липофундин, интралипид.

Биологически активным действием обладают солкосерил, актовегин. Солкосерил - это экстракт из крови телят. Он свободен от белков и лишен антигенных свойств. Под влиянием солкосерила у пациенток с ЗВРП увеличивается активность дыхательных и окислительных ферментов, повышается синтез энергетических субстанций, возрастает продукция гормонов фетоплацентарного комплекса, снижается периферическое сосудистое сопротивление, усиливаются сократительная способность миокарда, плодово-плацентарный кровоток. Препарат применяется внутривенно по 6-10 мл 8-10 раз на курс лечения.

Актовегин - высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. Препарат содержит физиологические компоненты, обладающие высокой биологической активностью. Это низкомолекулярные аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обменов, такие как олигосахариды и гликолипиды, электролиты, микроэлементы. Молекулярная масса органических соединений, входящих в состав актовегина, не превышает 5000 Дальтон. Драже актовегина устойчиво к действию желудочного сока, содержит 200 мг сухого вещества. 1 мл раствора актовегина содержит 40 мг сухого вещества гемодиализата. Препарат не содержит антигенных и пирогенных субстанций.

Актовегин влияет на процессы внутриклеточного метаболизма. Он улучшает транспорт глюкозы и поглощение кислорода в тканях. Включение в клетку кислорода приводит к активации процессов аэробного окисления. Это увеличивает энергетический потенциал клетки. Микроэлементы, входящие в состав актовегина, стимулируют процессы карбоксилирования в цикле Кребса.

Под действием актовегина в клетке повышается обмен высокоэнергетических фосфатов (АТФ), активируются ферменты окислительного фосфорилирования пируват- и сукцинатдегидрогеназы, цитохром С-оксидаза, повышаются активность кислой фосфатазы и лизосомальная активность клеток, активность щелочной фосфатазы, ускоряется синтез углеводов и белков, увеличивается приток ионов калия в клетку, происходит активация калийзависимых ферментов каталаз, сахараз, глюкозидаз, ускоряется распад продуктов анаэробного гликолиза - лактата и β -гидроксипирувата (Громыко Л. Г., 1997).

Актовегин эффективен при гипоксическом повреждении тканей. При внутриклеточной недостаточности кислорода в клетке поддерживает энергетические потребности за счет активации анаэробного гликолиза. Источником энергии для клетки служат эндогенные запасы АДФ и аденозина. Истощение внутренних резервов приводит к деструкции клеточных мембран, накоплению молочной кислоты, тканевому ацидозу. Изменение внутриклеточного метаболизма за счет гликолиза служит патогенетическим механизмом развития гипоксических и ишемических повреждений органов и тканей. Актовегин увеличивает кислородный энергообмен в органах и тканях, находящихся в состоянии метаболической недостаточности (Laegev K. et al., 1965; Pichotka J. et al., 1965).

Актовегин оказывает инсулиноподобное действие. Он вызывает активацию переносчиков глюкозы, не оказывая влияния на рецепторы инсулина в клетках. Активация липолиза происходит за счет модуляции внутренней активности носителей глюкозы. Улучшение транспорта глюкозы сохраняется в условиях инсулинорезистентности.

Актовегин эффективен при лечении выраженных стадий задержки развития плода, когда использование традиционных методов лечения не достигает желательного эффекта. Препарат воздействует на основные патогенетические звенья

развития плацентарной недостаточности. Актовегин повышает компенсаторные возможности материнского и плодового организмов. Особенно эффективен при привычном невынашивании беременности, при длительной угрозе прерывания беременности.

Для коррекции обменных процессов в фетоплацентарной системе применяют стимуляторы метаболических реакций. Это витаминные препараты: кокарбоксилаза 100 мг/сут в течение 10-15 дней, витамин Е 100 мг/сут в течение 10 дней, витамин С по 0,1 три раза в день на протяжении 2 недель, фолиевая кислота и другие витамины группы В. Активным стимулятором метаболических процессов является глутаминовая кислота. Ее назначают по 0,5 г 3 раза в день. Стимулируют окислительные процессы метионин (0,25г. 3 раза в день), цитохром С (0,25% раствор, 8 мл внутримышечно или внутривенно капельно в 200 мл физиологического раствора). Эффективно применение препаратов железа в терапевтических дозировках.

При ЗВРП значительный лечебный эффект отмечен при применении препаратов, стимулирующих процессы карбоксилирования в цикле Кребса. Это карбоксилин, карбостимулин, намацит. Карбоксилин в своем составе содержит донатор CO_2 гидрокарбонат натрия и активаторы карбоксилаз - сернокислые соли магния, цинка, меди, марганца. Карбостимулин и намацит, кроме этого, содержат лимоннокислый натрий - донатор CO_2 .

Из анаболических препаратов для лечения ЗВРП используют оротат калия и фосфадин в терапевтических дозировках.

В последние годы для лечения ЗВРП широко используют иммуномодуляторы. С этой целью назначают низкомолекулярные декстраны (полиглокин, реополиглокин), препараты поливинилпирролидона (гемодез, полидез). Они обладают иммунокорригирующими свойствами. Их назначают по 1-1,5 мл на 1 кг массы внутривенно 1 раз в 3-4 дня 5-6 раз на курс.

Как энтеросорбент применяют активированный уголь КМ по 2 таблетки 3 раза в день. Используют гемосорбенты СКН 4М и СКН 4Н по 1 столовой ложке 3 раза в день через 2-3 часа после еды. Курс лечения - 1 месяц. Иммунокорригирующий эффект наблюдается через 3-4 недели от начала лечения по такой схеме.

Выраженным иммуномодулирующим свойством обладает гепарин. Он дает выраженный клинический эффект у беременных с высоким индексом аутолимфоцитотоксичности и высоким индексом гетерофильных гемолитинов - выше 1,1 ед. экстинции.

Хорошим лечебным эффектом при ЗВРП обладает внутрисосудистое лазерное облучение крови (ВЛОК) низкоинтенсивным лазерным излучением. Применяются гелий-неоновые лазерные излучатели (ЛГ-79, ЛГ-79-1, ЛГ-111) с длиной волны 0,63 мкм, снабженные индивидуальными моноволоконными кварцевыми световодами. Пункцируют кубитальную вену, вводят через иглу кварцевый световод на глубину 5-15 см. Мощность излучателя на рабочем конце световода устанавливается в пределах 1-1,5 мВт. Курс лечения - 5-7 сеансов по 20-30 мин ежедневно.

Под влиянием ВЛОК улучшаются показатели маточно-плацентарного кровотока, активизируется рост плода, более быстро купируется фоновая патология.

Иммунокорригирующий эффект заключается в снижении уровня патогенных ЦИК, цитотоксических антител, нормализации баланса иммуnoreгулирующих клеток, активации факторов неспецифической резистентности. ВЛОК оказывает благоприятное влияние на клеточный и гуморальный иммунитет, способствует более быстрой ликвидации патологического процесса, благоприятному течению и исходу беременности для матери и плода (Курбанов С. Д., 2000).

Использование этого метода не вызывает побочных явлений ни у матери, ни у плода, ни у новорожденного. К этому методу прибегают при лекарственной аллергии.

И. Б. Манухин и соавт. (1994) рекомендуют для лечения гипоксии плода применять актовегин в сочетании с инстенонем. Последний стимулирует обмен и утилизацию глюкозы в нейронах головного мозга. Авторы использовали инстенон в комплексной терапии хронической внутриутробной гипоксии плода в сочетании с пиридоксином, кокарбоксилазой, аскорбиновой кислотой и глюкозой. Длительность лечения - 14 дней. Первые 3 дня беременным вводили инстенон по 2 мл внутривенно на 200 мл 5% раствора глюкозы. В последующие 6-10 дней инстенон назначался внутрь по 1 драже 3 раза в день. В процессе родов роженицам длительно вводился инстенон. В процессе лечения определяли кислотно-основное состояние крови, содержание лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. Состояние плода оценивали кардиотокографией и доплерометрией.

При лечении улучшались показатели кардиогемодинамики и плацентарный кровоток у матери. При этом улучшалось состояние новорожденных. Актовегин и инстенон активируют метаболизм, нормализуют функцию ЦНС при гипоксии и ишемии (Румянцев С. А. и соавт., 1996).

Актовегин в комплексном лечении плацентарной недостаточности нормализует кровообращение в плаценте, увеличивает массу плода при его гипотрофии, улучшает переносимость плодом родового акта.

При выраженной плацентарной недостаточности и необходимости экстренного родоразрешения необходимо использовать актовегин в сочетании с инстенонем.

Глава 4. СОСТОЯНИЕ ПЛОДА ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Глюкоза является основным энергетическим донатором, поступающим от матери к плоду. Глюкоза улучшает газообмен плода. Она увеличивает транспорт кислорода и выведение углекислоты из его организма. Функции всех органов и систем плода зависят от снабжения глюкозой. Глюкоза метаболизируется посредством анаэробного гликолиза в цитоплазме и аэробного окисления в митохондриях клеток. Утилизация глюкозы плодом происходит при условии достаточной перфузии кислорода через плаценту. Недостаток кислорода вызывает активацию анаэробного гликолиза. Нарушается утилизация АТФ, тормозится липолиз, развивается гипогликемия, гипоинсулинемия, гиперглюкагонемия. Вслед за этим развивается централизация кровообращения. Развивается асимметричная форма задержки развития плода.

Снижается синтез инсулиноподобных факторов роста - основных регуляторов роста органов и тканей плода.

Активация симпатoadреналовой системы приводит к централизации кровообращения. Недостаточно кровоснабжаемыми органами у плода оказываются печень, надпочечники, легкие, вилочковая железа, сердце. Головной мозг отстает в развитии позже других органов. Последствия его недоразвития особенно тяжелы.

Повреждение органов плода происходит вследствие метаболического ацидоза. Перепады плацентарного кровотока отрицательно сказываются на функции печени. Вследствие длительной гипоксии наступают значительные изменения метаболизма белков, липопротеинов, фибриногена, факторов свертывания крови II, III, IX, X. Это предрасполагает к повышенному тромбообразованию, развитию сердечно-сосудистой патологии в последующей жизни. Так, среди детей, родившихся своевременно в состоянии гипотрофии, в возрасте 50-65 лет риск смерти от ишемической болезни возрастает в 3 раза (D. J. Barker et al., 1992). Авторы находят связь между внутриутробной гипотрофией, увеличением фибриногена и фактора У11 в печени с риском развития ишемической болезни сердца.

Гипоксические повреждения мозга в антенатальном периоде отрицательно влияют на развитие человека в последующие годы жизни (Степанов С.А., Калмин О.В., 1994). При недостаточной плацентарной перфузии образуются свободные радикалы кислорода. Они нарушают кровообращение в мозговых сосудах. Свободные кислородные радикалы активируют высвобождение нервными клетками ряда токсических веществ. Эти вещества стимулируют синтез глутамата и аспартата (Kjellmer I., 1991). В головном мозге плода обнаружены зоны, чувствительные к повышенным концентрациям этих аминокислот. В условиях ишемии содержание глутамата и аспартата в интерстиции головного мозга плода возрастает в 30-100 раз. Эти аминокислоты нарушают утилизацию глюкозы и АТФ в нейронах. Происходит повреждение головного мозга.

Смена артериальной гипотонии в мозговых сосудах на гипертензию способствует развитию очаговой ишемии, перивентрикулярных и внутрижелудочковых кровоизлияний, даже лейкомаляции. Все это оказывает отрицательное действие на развитие ребенка в последующие годы жизни (Степанов С. А., Калмин О. В., 1993).

Указанные изменения в органах плода при нарушенной плацентарной перфузии находят свое отражение в патоморфологии последа и органов плода и новорожденного, что выявляется посмертно, при патологоанатомическом исследовании.

Глава 5. РОДОРАЗРЕШЕНИЕ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

При хронической гипоксии плода его устойчивость к родовому акту значительно снижена. Иногда родовой акт может явиться последней каплей в адаптации организма плода, после чего или наступает гибель, или возникают серьезные повреждения, влияние которых нередко сохраняется в течение всей жизни ребенка. У плода с задержкой внутриутробного развития в родах могут возникнуть нарушения сердечной деятельности. Метаболический ацидоз увеличивает частоту асфиксий, аспирации мекониальных вод, способствует развитию родовых травм, которые инвалидизируют детей. Все это развивается на фоне «биохимической» травмы плода. Этот термин в свое время был предложен Н. С. Бакшеевым (1972); он отражает биохимические нарушения метаболизма у матери и плода при внутриутробной гипоксии и задержке внутриутробного развития.

Положительное влияние на перинатальный исход при гипотрофии плода и часто при недоношенной беременности может оказать досрочное абдоминальное родоразрешение.

Выбору оптимального способа и срока родоразрешения способствует оценка степени тяжести синдрома ЗВРП. При этом необходимо учитывать функциональные резервы фетоплацентарной системы, что возможно при использовании комплекса методов пренатальной диагностики.

Кесарево сечение показано при ЗВРП и поперечном положении, при тазовом предлежании плода, тяжелой степени гипотрофии и декомпенсированной плацентарной недостаточности, при отсутствии «зрелости» шейки матки к родам, задержке развития плода при перенесенной беременности.

При первой степени ЗВРП и компенсированной плацентарной недостаточности роды могут быть проведены через естественные родовые пути.

Дородовая подготовка проводится начиная с 38 недель беременности. Она включает создание эстрогенно-глюкозо-витамино-кальциевого фона. Повышают эффективность дородовой подготовки препараты ненасыщенных жирных кислот (линетол, арахиден, интралипид). Такая подготовка проводится на фоне комплексного лечения ЗВРП и плацентарной недостаточности.

Родовозбуждение проводят простагландинами (простенон, динопростон, энзапрост, динопрост). Простагландины, в отличие от окситоцина, не вызывают нарушения маточно-плацентарного кровотока. 2-5 мг простагландинов растворяют в 500 мл изотонического раствора глюкозы или хлорида натрия. Для потенцирования тономоторного действия простагландинов используют β -адреноблокатор обзидан (2-5 мг). Он повышает, кроме этого, устойчивость плода к гипоксии.

Введение смеси простагландина и обзидана начинают с 6-8 кап/мин. Дозу постепенно увеличивают до 30 кап/мин, руководствуясь частотой и силой схваток.

В родах необходимо проводить раннюю амниотомию. При ведении родов придерживаются следующих принципов:

- проводят лечение плацентарной недостаточности и гипоксии плода;
- продолжительность родов у первородящих не должна превышать 10-12 часов, у повторнородящих - 6-8 часов;
- при бурной или дискоординированной родовой деятельности используют кратковременный токолиз β -адреносимметиками в течение 1-1,5 часов;
- проводят тщательное обезболивание родов, применяют спазмолитики.

Методом выбора является эпидуральная анестезия. Нельзя применять мощные седативные средства, транквилизаторы и наркотики. Они могут оказать депрессивное действие на новорожденного;

- необходимо проводить мониторинг за состоянием плода с помощью кардиотокографа;
- обязательное присутствие неонатолога для оказания помощи новорожденному.

Новорожденные с задержкой внутриутробного развития требуют интенсивного наблюдения и терапии. После выписки из роддома дети должны быть под диспансерным наблюдением. Лечение проводится по показаниям.

В практической работе акушера наиболее часто ВЗРП встречается у женщин с гестозами, длительной угрозой невынашивания беременности, с перенашиванием беременности, с воспалительными заболеваниями гениталий у беременных. Нередко перечисленная патология встречается в сочетании. У беременных могут развиваться гестоз, недонашивание беременности на фоне воспалительных процессов гениталий. Плод при этом рождается с задержкой внутриутробного развития. С дидактической целью и для более детального изучения мы рассмотрим указанные осложнения гестационного процесса в отдельности.

Часть II. ПЛОД И НОВОРОЖДЕННЫЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ АКУШЕРСКИХ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ БЕРЕМЕННОСТИ

Глава 1. ПЛОД И НОВОРОЖДЕННЫЙ ПРИ ГЕСТОЗЕ У МАТЕРИ

Поздние гестозы приводят к росту перинатальных осложнений, среди которых особое место занимают перинатальная и материнская смертность (Венчиковский Б. М., 1984; Савельева Г. М. и соавт., 1992; Кулаков В. И. и соавт., 1987; Andersch B. et al., 1984). Частым осложнением гестозов являются ВЗРП, недонашивание беременности.

Частота гестозов, по литературным данным, колеблется от 8 до 25% от числа родов (Иванов И. П. и соавт., 1983; 1984; Иванов И. П., 1985; Кулаков В. И. и соавт., 1986; Г. М. Савельева, 1996; Д. В. Садчиков и соавт., 1999). За последние годы случаи гестозов не имеют тенденции к снижению и в среднем составляют 6,3 - 16,6% от общего числа родов (Кулаков В. И. и соавт., 1987; Савельева Г. М., 1992). Частота ВЗРП при этой патологии в среднем составляет 20% (Василенко Л. В., 1993).

В патогенезе гестозов и ВЗРП наблюдается много общих звеньев. Мы рассмотрим основные из них. Это состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ), окислительного фосфорилирования, эндогенного синтеза простагландинов, иммунной системы. Особое внимание мы уделили роли системной воспалительной реакции в патогенезе гестозов. Такой взгляд, по нашему мнению, является сравнительно новым. К тому же, в последние годы частота воспалительных процессов гениталий и экстрагенитальной локализации составляет у беременных более 70% (Василенко Л. В., 1993; Степанов С. А., Василенко Л. В., 1998).

1.1. Состояние перекисного окисления липидов у женщин с гестозами

Гестозы возникают вследствие нарушений адаптации организма к новым условиям, которые связаны с беременностью. При этом наблюдаются нарушения нейро-гуморальной регуляции; процессов обмена, среди которых видное место принадлежит окислению липидов, окислительному фосфорилированию, иммунным реакциям (Абрамченко В. В. и соавт., 1988; Коломийцева А. Г. и соавт., 1986; Тимошенко Л. В. и соавт., 1987; Шалина Р. И. и соавт., 1988; Мантов Ст. et al., 1988; Pinon A. et al., 1988).

Основные процессы клеточной жизнедеятельности, например синтез белка, репликация ДНК, или окислительное фосфорилирование идут одинаково не только в клетках одного и того же организма, но и в клетках различных организмов, например бактерий и человека. Очевидно, в основе повреждения, заболевания и смерти должны лежать некоторые общие для всех клеток универсальные процессы субклеточной и клеточной патологии (Серов В. В., 1998). Следовательно, повреждение мембран клеток и клеточных органелл - один из таких универсальных патологических процессов (Владимиров Ю. В. и соавт., 1972; Владимиров Ю. В., 1984; Айламазян Э. К., 1991).

В жизнедеятельности клеток процессам ПОЛ принадлежит большая роль. ПОЛ - это типичная цепная реакция с характерной для таких реакций кинетикой. Главными регуляторами процессов в модельных экспериментах служат ионы негеминного железа, затем соединения, которые влияют на валентность и состояние этих ионов, и, наконец, липидные антиоксиданты. Очевидно, и в клетке регуляция перекисного окисления осуществляется с участием этих же соединений.

При всей многогранности эффектов, которые вызывают продукты перекисного окисления в клетке, наиболее важным является действие на

проницаемость мембран. Перекисное окисление принимает участие в регуляции транспорта веществ через мембраны в неповрежденных клетках. Нарушение этого механизма лежит в основе многих патологических процессов.

С увеличением срока беременности наблюдается рост концентрации липидов. Это физиологическое явление. При этом увеличивается и концентрация витамина Е. Токоферол выполняет роль основного биоантиоксиданта, который регулирует ПОЛ. Во время беременности наблюдается усиление ПОЛ (Здановский В. М. и соавт., 1985; Карпушин В. П. и соавт., 1986). Увеличение концентрации метаболитов перекисного окисления в сыворотке крови женщины при физиологической беременности объясняется повышением общих липидов. Высокая концентрация метаболитов ПОЛ, что наблюдается при осложненной беременности, может вызвать нарушение клеточных и субклеточных мембран не только в организме матери, но и у плода (Ашмис В. К. и соавт., 1985).

В основе механизма увеличения концентрации липидов во время беременности находится нарушение катаболизма триглицеридов в результате блокирования фермента липопротеинлипазы мукопротеидами крови беременных. Триглицериды уже вторично вызывают повышение уровня липидов. Рост концентрации токоферола в сыворотке крови беременных в основном обусловлен повышением уровня триглицеридов. В качестве показателя истинного содержания токоферола предлагают использовать отношение концентрации витамина Е к концентрации триглицеридов. При осложнении беременности гестозом соотношение уровня токоферола к концентрации триглицеридов в сыворотке крови ниже, чем у небеременных (Ашмис В. К. и соавт., 1985).

Активация процессов накопления продуктов ПОЛ - один из важнейших факторов, приводящих к повреждению клеточных мембран (Балабуева С. В., 1985; Воронков Г. С. и соавт., 1986). Одной из причин дестабилизации клеточных мембран является накопление в них промежуточных и конечных метаболитов ПОЛ, таких как диеновые конъюгаты и малоновый диальдегид (МДА) - наиболее важные начальные и конечные продукты данного процесса. Вредное действие высоких концентраций диеновых конъюгатов и МДА по отношению к клеточным мембранам проявляется в нарушении нормальных белково-липидных соотношений, в извращении ферментов от того липидного окружения, которое обязательно для сохранения ферментной активности (Воронков Г. С. и соавт., 1986).

Интенсификация ПОЛ увеличивает затраты витамина Е, снижает его концентрацию в крови и эритроцитарных мембранах. Структурная организация мембран зависит от физико-химических ее особенностей и состава ее основных компонентов - липидов и белков, а также их взаимоотношений. Уровень биоантиоксидантов, состав липидов биомембраны и скорость окислительных реакций взаимосвязаны. Окисленные мембранные липиды легко атакуются фосфолипазами, что способствует их удалению из мембран, смене качественного и количественного состава фосфолипидов. Регуляция клеточного метаболизма липидами мембран частично осуществляется мембраносвязанными ферментами. Известен целый ряд липидзависимых и перекиснозависимых ферментов, для которых отдельные липиды или продукты их окисления выступают в качестве аллостерических факторов (Бурлакова Е. Б. и соавт., 1982).

Активация ПОЛ и уменьшение запаса витамина Е являются причиной структурно-функциональных изменений эритроцитарных мембран. Белково-углеводная цепь токоферола принимает активное участие в уплотнении липидной биомембраны. Поэтому изменения уровня биоантиоксиданта вызывают структурную и функциональную трансформацию. Интенсификация ПОЛ изменяет фосфолипидный состав мембран (Микаелян Э. М. и соавт., 1984).

При поздних гестозах увеличивается перекисный гемолиз эритроцитов пропорционально тяжести заболевания (Ганина А. А., 1985). Это свидетельствует о снижении резистентности эритроцитарных мембран к действию перекисей, причем величина перекисного гемолиза зависит от обеспеченности организма витамином Е. При этом ухудшаются показатели резистентности эритроцитов к электролитам и неэлектролитам. Лечение гестозов нормализует показатели ПОЛ. Все это доказывает, что процессы ПОЛ играют определенную роль в развитии гестозов и составляют одно из звеньев его патогенеза (Бабаянц А. Р. и соавт., 1986; Бурлев В. А. и соавт., 1987; Ганина А. А., 1985).

Продукты ПОЛ высокотоксичны. Во время гестозов всегда имеет место гипоксия. Она приводит к оксигеназному пути утилизации кислорода в клетке. В результате этого образуются активные формы кислорода, что способствует активации ПОЛ в клетке. Спазм сосудов может вызвать ишемию, которая в свою очередь провоцирует интенсификацию ПОЛ (Меерсон Ф. З. и соавт., 1980).

При гестозах беременных в плазме крови отмечается снижение эндогенных антиоксидантов, таких как витамин В₆, В₁₂ (Грищенко В. И. и соавт., 1986). Одновременно с активацией ПОЛ (Бабаянц А. Р. и соавт., 1986) наступает снижение антиокислительной активности сыворотки крови. Активация ПОЛ наблюдается как в плазме, так и в эритроцитах (Шалина Р. И. и соавт., 1985). Повышение в крови уровня токсических продуктов ПОЛ может играть определенную роль в патогенезе поздних гестозов (Куц И. Б., 1985).

Определение показателей ПОЛ может быть одним из способов изучения состояния клеточных мембран. Структура и функция биологических мембран играют важную роль в жизнедеятельности организма и при такой акушерской патологии, как поздний гестоз. При физиологических условиях процессы ПОЛ регулируются антиоксидантной системой. Один из важнейших антиоксидантов альфа-токоферол. При дефиците витамина Е нарушается функция клеточных мембран, накапливаются в тканях гидроперекиси ненасыщенных жирных кислот и их метаболиты. Активация процессов ПОЛ характерна для беременных с поздним гестозом. Активность ПОЛ увеличивается пропорционально тяжести заболевания.

Таким образом, антиоксиданты представляют собой универсальные мембранотропные препараты, которые защищают внутриклеточные мембраны от действия повреждающих факторов.

1.2. Состояние окислительного фосфорилирования у беременных с гестозами

При образовании перекисей происходит разобщение окисления и фосфорилирования, нарушается аэробное окисление в цикле Кребса, в цикле глиоксиловой кислоты (Владимиров Ю. А. и соавт., 1972; Владимиров Ю. А., 1986). При поздних гестозах развивается прогрессирующая гистотоксическая и циркуляторная гипоксия, обусловленная нарушением кровотока и угнетением активности ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи. Наблюдаются выраженные метаболические нарушения, которые проявляются снижением интенсивности процессов аэробного окисления, накоплением недоокисленных продуктов обмена углеводов, жиров и белков, нарушением кислотно-основного состояния крови (Степанковская Г. К. и соавт., 1983). Причем, приведенные нарушения пропорциональны тяжести позднего гестоза, что указывает на определенную роль состояния аэробного окисления в развитии заболевания. Следовательно, нарушение окисления в цикле Кребса - одно из звеньев патогенеза позднего гестоза. К тому же, трикарбоновые кислоты являются антиоксидантами и определенным образом

тормозят процессы ПОЛ. Это указывает на тесную связь свободнорадикального окисления и окисления в цикле Кребса.

Метаболическая роль трикарбонового или лимониоокислого цикла Кребса по своей широте трудно обозрима. Этот цикл - важнейшая фаза биологического окисления всех веществ - белков, жиров, углеводов, где генерируются макроэргические связи, служащие источником энергии в различных процессах жизнедеятельности организма. Здесь генерируются гидрированные формы флавиновых и пиримидиновых коферментов как источники водорода в окислительных процессах в клетке.

В цикле Кребса образуются субстраты для синтеза ряда аминокислот: глутаминовой, аспарагиновой, глицина, высших жирных кислот, субстраты для многих процессов ацетилирования - ацетил-КоА и углеводов за счет других веществ, С₄-дикарбоновых кислот (Гулый М. Ф. и соавт., 1981). Если же иметь в виду глиоксилатный, или модифицированный трикарбоновый цикл, то известно, что он обеспечивает взаимопревращение жиров и углеводов, а также частично - углеводов и белков в организме (Гулый М. Ф. и соавт., 1981).

Огромная роль в обмене веществ принадлежит фиксации СО₂. Биосинтез белков, липидов, углеводов, пуриновых и пиримидиновых оснований находится в тесной связи от фиксации СО₂ (Гулый М. Ф. и соавт., 1978; 1980). Образование щавелево-уксусной кислоты - одного из реактантов начальной реакции трикарбонового цикла - осуществляется карбоксилированием пировиноградной кислоты. Образование таких промежуточных членов трикарбонового цикла, как яблочной, янтарной и щавелево-уксусной кислот и их превращение также могут протекать в обратимых процессах карбоксилирования. Это подчеркивает неразрывную связь трикарбонового цикла с процессами фиксации СО₂ во всех живых организмах (Гулый М. Ф. и соавт., 1978).

Некоторые ферменты трикарбонового цикла являются аллостерическими ферментами, где аллостерическими эффекторами служат метаболиты, которые образуются в других процессах. Интермедиаы трикарбонового цикла часто выступают в качестве аллостерических эффекторов соответствующих ферментов других обменных процессов. Вот почему связь трикарбонового цикла с разными сторонами обмена веществ представляется широкой и тяжело обозримой (Гулый М. Ф., 1977). Трикарбоновый цикл - один из важнейших метаболических процессов, который связывает между собой в один узел много звеньев разных реакций обмена и процессов в организме. Вот почему регуляция ферментных функций в трикарбовом цикле будет активно влиять на интенсивность и направление обменных реакций не только в самом трикарбовом цикле, но и во многих обменных процессах, если не во всем внутриклеточном обмене. Трикарбовый цикл связывает между собой окисление основных субстратов, генерацию макроэргических связей в виде АТФ, генерацию восстановленных пиридин- и флавиннуклеотидов, образование предшественников заменимых аминокислот, фиксацию СО₂, взаимное превращение жиров, белков и углеводов. Регуляция реакций в этом узле будет сопровождаться изменениями интенсивности и направления обменных реакций не только в самом трикарбовом цикле, но и во многих других обменных процессах. Фиксация СО₂, которая протекает преимущественно путем карбоксилирования различных органических соединений, лежит в основе многих биосинтетических процессов в организме.

Для патогенетического обоснования лечения гестозов, гипоксии плода укажем, на наш взгляд, основные пути нормализации реакций цикла Кребса.

Карбоксилирование можно стимулировать, активируя тем самым реакции фиксации СО₂. Реакции карбоксилирования осуществляются при соединении СО₂ к

различным органическим соединениям. Активировать карбоксилирование возможно как путем повышения концентрации субстрата (CO_2) в организме, так и путем введения таких активаторов карбоксилаз, как Cu^{+2} , Mg^{+2} , Zn^{+2} (Гулый М. Ф. и соавт., 1978).

В практических целях для стимуляции реакций цикла Кребса используют карбостимулин. В его состав входят гидрокарбонат натрия, цитрат натрия и сернокислые соли магния, меди и цинка. Цитрат натрия - один из важных интермедиатов цикла лимонной кислоты.

При гипоксии, которая наблюдается во время поздних гестозов, нарушается функционирование цикла лимонной кислоты. При этом ее концентрация в тканях снижается. Лимонная кислота является энергетическим субстратом и регулятором синтеза биополимеров. Реакции карбоксилирования тесно связаны с реализацией цикла лимонной кислоты, что обеспечивает генерацию необходимой энергии. Повышая концентрацию бикарбоната и цитрата, а также других промежуточных членов трикарбонового цикла, можно увеличить его функциональную эффективность. Это приведет к более интенсивному синтезу белка и различных биополимеров. Основной путь влияния на организм цитрата натрия, как интермедиатора цикла лимонной кислоты, - это генерация энергии, синтез предшественников аминокислот и др. Анионы лимонной кислоты увеличивают щелочность промежуточного обмена, это выводит организм из состояния ацидоза. Лимонная кислота усиливает всасывание железа благодаря выраженным комплексообразующим свойствам (Гулый М. Ф. и соавт., 1975). Это нормализует состояние эритрона матери и плода, устраняет гипоксию и гипоксемию. При поздних гестозах анемия у женщин встречается часто и ее частота пропорциональна тяжести гестоза. Так, Н. В. Анастасьева и соавт. (1985) указывают на то, что при длительно протекающих гестозах у 95% женщин развивается анемия. У женщин во второй половине беременности случаи гипохромной анемии некоторые авторы (Иванов И. П., 1985) относят к гемогестозам, если даже отсутствуют классические симптомы триады Цангемейстера.

Активация реакций цикла Кребса может быть достигнута при лечении карбоксилином, в состав которого входят гидрокарбонат натрия и микроэлементы - сернокислые соли магния, цинка меди. Сернокислый магний принимает участие во всех процессах гомеостаза: в регуляции углеводного и белкового обмена, в синтезе высокоорганических соединений, в транспорте ионов натрия и калия, активации многих ферментов, повышении мембранного потенциала клетки, в подавлении агглютинации тромбоцитов, стабилизации фибриногена и активации фибринолиза и др. Магний активирует гексокиназу, гиалуронидазу. Дефицит магния снижает интенсивность обменных процессов в митохондриях, синтез фосфолипидов, тормозит реакции окислительного фосфорилирования. Во время беременности велика потребность организма в магнии (Congradt A., 1984). Дефицит магния вызывает у беременных повышение возбудимости клеток миомерия. Для предупреждения преждевременных родов необходимо использовать магния сульфат в физиологических дозах. Лечение препаратами магния на протяжении беременности компенсирует большие потребности в нем организма матери и плода. Это приводит к существенному снижению частоты гестозов, невынашивания, гипотрофии плода (Kovacs L. et al., 1988). Сернокислый цинк повышает активность ферментов белкового обмена. Более 40 ферментов в своей структуре имеют цинк. Он усиливает биосинтез нуклеиновых кислот, влияет на активность ферментов нуклеинового обмена. Его концентрация в околоплодных водах является непрямым показателем интенсивности синтеза белка (Duga-Trave T. et al., 1984). Сернокислая медь также стимулирует процессы обмена. Использование препаратов, стимулирующих

процессы карбоксилирования, и микроэлементов в комплексе дает более выраженный стимулирующий эффект, чем раздельное их применение.

Нарушение аэробного окисления приводит к ацидозу, активации ПОЛ, гипоксии плода, невынашиванию беременности (Степанковская Г. К. и соавт., 1981; 1988; Лебеденко В. С., 1988; Conzales X. et al., 1988).

1.3. Состояние иммунной системы у беременных с гестозами

В патогенезе поздних гестозов важную роль играют иммунные процессы. Особого внимания заслуживают теоретические и практические аспекты иммуномодулирующей терапии беременных с поздними гестозами, с угрозой прерывания беременности, идеопатической формой задержки развития плода и плацентарной недостаточности. Все эти осложнения беременности часто встречаются у женщин с гестозами.

По нынешним представлениям, поздний гестоз является сложным иммуно-нейроэндокринным симптомокомплексом. Несмотря на то что иммунологическая концепция патогенеза поздних токсикозов имеет ряд спорных и окончательно не решенных вопросов, перспективы повышения эффективности лечения и профилактики этой патологии тесно связаны с регуляцией иммунных процессов в системе мать-плацента-плод (Назаренко Л. Г., 1989; Степанов С. А., 1999).

В результате проведения исследований эпидемиологических и генетических исследований получены данные, которые свидетельствуют о генетической детерминированности и семейной склонности к развитию поздних гестозов (Chesley L. С., 1985). Однако HLA-титрование супругов не дало возможности идентифицировать антигенные маркеры поздних гестозов.

Многие считают, что в развитии тяжелых форм гестозов играют роль иммуногенетические факторы, например, идентичность супругов по HLA-АГ. Легко протекающий гестоз представляет собой, чаще всего, латентную стадию гипертонической болезни. Есть концепция, согласно которой в основе патогенеза гестозов лежит иммунологический конфликт между матерью и плодом. Его развитие отражает нарушение процессов адаптации организма женщины к беременности и проявляется гиперреакцией матери на фетоплацентарный комплекс. Об этом свидетельствуют факт роста продукции анти-HLA-АГ, увеличение числа sensibilizированных лимфоцитов, повышение продукции хелперной и параллельное снижение супрессорной субпопуляции Т-лимфоцитов; активация клеток-киллеров, возникновение усиливающего действия аутоыворотки (Стрижова Н. В. и соавт., 1986), появление дефицита блокирующих субстанций (IgG, трофобластический β_2 -гликопротеид) (Береснева О. А., 1988; Грязнова И. М. и соавт., 1987; Стрижова Н. В. и соавт., 1986). Повышение активности клеточного иммунитета может быть связано с ранней недостаточностью функции трофобласта продуцировать иммуnoreгуляторные субстанции (Говалло В. И., 1987).

Таким образом, уже в первой половине беременности на основании показателей регионарной гемодинамики, иммунологических исследований есть возможность выявить преморбидное состояние и провести превентивную терапию (Мельников В. А., 2000; Десподова Ц., 1987). В медицинской практике используют с указанной целью аллопластику кожи супруга в первом триместре беременности, что позволяет обеспечить неосложненное течение беременности и родов для матери и плода у женщины группы риска развития поздних гестозов по сравнению с нелечеными женщинами (Десподова Ц., 1987). Однако для более детального изучения и практического применения превентивной иммуномодулирующей терапии

поздних гестозов необходимо проведение проспективных клинико-иммунологических исследований.

Нельзя отрицать роль локального иммунитета при поздних гестозах, недостаточной функции плаценты. Последняя может быть связана с нарушением функциональной активности лимфоцитов децидуальной оболочки, которые секретируют лимфокинины, а те, в свою очередь, в определенной мере стимулируют рост и развитие трофобласта.

Считают, что развитие клинического симптомокомплекса при гестозе (гипертензия, протеинурия и отеки) связано с активацией процессов аутоизосенсибилизации. Противоплацентарные антитела, которые синтезируются в организме беременных, могут реагировать перекрестно с тканями собственных органов женщины (Ложкарева В. И., 1984). В эксперименте выявлено, что при длительном воздействии больших доз антиплацентарных АГ наблюдается гиперкоагуляция. Она вызывает циркуляторные нарушения в жизненно важных органах (почки, печень, мозг) и в плаценте. Это способствует усилению взаимного движения АГ и АТ между матерью и плодом. При этом патологический процесс прогрессирует. Введение на этом фоне дополнительной дозы антиплацентарного АГ вызывает у животных развитие параличей с летальным исходом (Аманужолова Р. С., 1985).

Повышение проницаемости плацентарного барьера, действие на плод антиорганных цитотоксических АТ, комплексов АГ-АТ способствуют развитию фетоплацентарной недостаточности и гипотрофии плода (Амирова Т. Д. и соавт., 1988). Выявление у беременных с поздними гестозами аутоантител и повышенной концентрации IgE, по мнению некоторых авторов, позволяет сравнивать патогенез заболевания с аутоиммунным процессом и анафилактической реакцией (Михальчук Н. А. и соавт., 1988). Введение при этом биологически активных соединений и развитие реакций гиперчувствительности временного типа ведут к генерализованному повреждению сосудов, проявлением которого может стать пре- и эклампсия.

Представление об иммуноконфликтной природе поздних гестозов не совпадает с данными антигенного титрования, согласно которым тяжелые формы заболевания чаще развиваются при идентичности супругов по АГ HLA-B, HLA-ФР. Нарушение иммунного гомеостаза в условиях общности мужа и жены по АГ HLA обусловлено слабым распознаванием матерью антигенов плода, и, естественно, недостаточностью пусковых механизмов в продукции иммунорегуляторных факторов. Эта мысль в некоторой мере подтверждается фактами более частого развития тяжелых форм гестоза при кровных браках, а также более высоким процентом заболевания при многоплодных беременностях в сравнении с показателями при dizиготных. Как показали клинико-иммунологические исследования при поздних гестозах, лимфоциты женщин менее реактивны по отношению к лимфоцитам мужа в тесте смешанной культуры, нежели при неосложненной беременности (Говалло В. И., 1987). Есть указания на протекторное действие по отношению к развитию позднего гестоза предшествующего попадания АГ HLA отцовского типа. Подтверждением этому служат клинические наблюдения снижения поздних гестозов при повторных беременностях от того же мужа и, наоборот, их увеличение у повторнородящих женщин после смены партнера, а также рост числа заболевших женщин, мужья которых имели патологию семенной жидкости.

Полагают, что развитию позднего гестоза предшествует частичный иммунодефицит. Уже во втором триместре беременности для данного контингента женщин характерно снижение числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, ряда

факторов неспецифической резистентности организма (Тимошенко Л. В. и соавт., 1986).

Иммунологический процесс при поздних гестозах легкой и средней тяжести характеризуется гиперактивностью иммунологических реакций. В этих случаях иммунное повреждение плаценты реализуется при повышении активности киллеров (Грязнова И. М. и соавт., 1987; Фогел П.И. 1987). При тяжелых гестозах функциональная активность Т-лимфоцитов и природных киллеров снижена (Грязнова И. М. и соавт., 1987), а патологические изменения связаны с иммунокомплексным механизмом. Образование повышенных концентраций циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и отложение их в сосудах плаценты, почек ведут к альтерации тканевых элементов, активации кининов, повышению уровня тромбксана, усилению гемокоагуляции, выпадению фибрина, что вызывает ишемию плаценты и почек, гипертензию и нефротический синдром (Аманужолова Р. С., 1985).

Считают, что нарушение иммунного гомеостаза не является инициатором патологического процесса, а лишь вторичным проявлением гестоза. Однако, независимо от причинно-следственных связей в теории поздних гестозов, включение в комплексную терапию иммуномодуляторов патогенетически обусловлено. Конкретные данные по этому вопросу немногочисленны (Назаренко Л. Г., 1989).

Клинико-иммунологические наблюдения дают основание использовать небольшие дозы декстранов (полиглокин, реополиглокин, гемодез) как способ иммунотерапии поздних гестозов (Ложкарева В. И., 1984). Иммуномодулирующий эффект является основой стимуляции Т-клеточного звена иммунитета, снижения патологической сенсибилизации организма женщины к элементам плодного яйца и обусловлен способностью полисахаридов, которые адсорбируются на цитоплазматической мембране клеток, временно блокировать поверхностные антигенные детерминанты, предотвращая тем самым реакции между АГ и АТ. Таким образом, использование плазмозаменяющих растворов лабораторно подтверждено уровнем сенсибилизации матери АГ фетоплацентарного комплекса. Эти данные согласуются с результатами эксперимента, где показано защитное действие низкомолекулярных кровезаменителей при введении животным летальной дозы антиплацентарного АГ на фоне предшествующей иммунизации (Аманужолова Р. С., 1985).

Установлено положительное влияние иммунизации беременных лимфоцитами мужа по отношению к клиническим симптомам поздних гестозов при лечении их по поводу иммунологически обусловленной угрозы прерывания беременности (Бурлев В. А. и соавт., 1988).

Новым направлением терапии поздних гестозов является использование сорбционных методов (гемосорбция, энтеросорбция). Они обеспечивают клинический эффект, не влияя отрицательно на плод. Наблюдается выраженная положительная динамика реологических свойств крови у беременных (Береснева О. А., 1988; Степанковская Г. К. и соавт., 1988). Сорбционная терапия поздних гестозов средней и тяжелой степени тяжести дает иммунокорригирующий эффект. Уже через 5-7 дней нормализуется число Т- и В-лимфоцитов, увеличивается их супрессорная активность, снижается до физиологического уровня титр ЦИК и аутоиммунных лимфоцитотоксических антител (Береснева О. А., 1988). Механизм иммунокорригирующего действия гемосорбции состоит в том, что благодаря выбросу за короткое время из осажденных на колонке форменных элементов крови значительного количества медиаторов иммунитета, образуется иммунорегулирующий стресс, который восстанавливает нормальную функцию

иммунной системы. Приведенные данные свидетельствуют о перспективности подобного подхода в терапии гестозов.

Общезвестно, что поздние гестозы увеличивают частоту невынашивания беременности. На наш взгляд, это в значительной мере обусловлено односторонними изменениями иммунного статуса беременных с поздними гестозами и невынашиванием беременности. Давно вызывает интерес исследователей иммунологическая концепция патогенеза угрозы прерывания беременности. В ее основе лежит представление о прерывании беременности как об иммунном конфликте и реакции отторжения материнским организмом фетоплацентарного комплекса (реакция "хозяин против трансплантата"). Считают, что иммунологические нарушения играют большую роль в генезе идеопатического спонтанного прерывания беременности, частота которого остается стабильно высокой (Аничкова С. И. и соавт., 1988; Васильева И. А. и соавт., 1987; Дружинин А. В. и соавт., 1987; Кулаков В. И. и соавт., 1987).

У беременных с поздними гестозами угроза невынашивания беременности наблюдается у каждой третьей пациентки (Василенко Л. В., 1993). Вот почему и гестоз, и невынашивание беременности имеют общие звенья патогенеза. Этот вопрос обсуждается в соответствующей главе нашей работы.

1.4. Эндогенный синтез простагландинов у беременных с гестозами

Выраженное влияние на сосудистый тонус оказывают простагландины (ПГ). Спектр биологического действия ПГ разнообразен. Они вызывают расширение и сужение сосудов, изменяют ритм сердечной деятельности, сократительную функцию сердца, матки и других органов, тормозят или усиливают агрегацию тромбоцитов, стимулируют синтез гликогена в печени. Различают ПГ группы F и E. По биологическому действию эти группы ПГ диаметрально противоположны. ПГ группы F вызывают сужение сосудов, гипертензию, увеличение агрегации форменных элементов крови, вязкости крови и др. ПГ же группы E снижают артериальное давление, особенно диастолическое, уменьшают вязкость крови, агрегацию форменных элементов, усиливают моторную функцию матки. При поздних гестозах наблюдается дефицит ПГ группы E (Михайленко Е. Т. и соавт., 1979; 1986; Стрижова Н. В., 1985; McLaren N. et al., 1987; Sinsinger H. et al., 1988).

Субстратом биосинтеза ПГ в организме служат фосфолипиды клеточных мембран, эстерифицированный холестерин, ненасыщенные жирные кислоты. Превращение ненасыщенных жирных кислот в ПГ осуществляется микросомами клеток. При этом обязательно должны быть глутатион, или тетрагидрофолат, и молекулярный кислород. В реакцию биосинтеза ПГ вступают свободные жирные кислоты: арахидоновая, дигаммолинолевая. Синтез эндогенных простагландинов лимитируется ненасыщенными жирными кислотами, состоянием нейрогуморальной и гормональной регуляции, активностью ферментов. Одной из причин дефицита предшественников ПГ может быть нарушение активности тканевых липаз, эндотелиальных липопротеидлипаз, клеточных фосфолипаз и такой фосфолипазы, как A_2 . Конверсия ненасыщенных жирных кислот в организме проходит под влиянием простагландинсинтетазы через образование эндоперекисей простагландин с включением двух молекул кислорода. Эндоперекиси под действием других ферментных систем клеток могут приводить к образованию не только ПГ, но и других соединений специфического действия. При специфической ферментативной циклизации арахидоновой кислоты (АК) образуются эндоперекиси, которые при каталитическом действии глутатиона, амидгидролипоевой кислоты и ионов двухвалентной меди трансформируются в ПГЕ₂, ПГД₂ и ПГ F_{2α}. В случае

каталитического действия на эндоперекиси тромбосансинтетазы, которая имеется в мембранах микросом тромбоцитов, образуются тромбосаны TxA_2 и TxB_2 . Это соединения с исключительно выраженными адгезивными и склеивающими свойствами. Если на эти эндоперекиси одновременно действует ферментативная система микросомальной фракции артериальных сосудов, то образуется простаглицлин (PGI_2) - соединение с выраженными антиадгезивными и дезагрегационными свойствами, в десятки раз более активное, чем ПГЕ, PGD_2 (Михайленко Е. Т. и соавт., 1979; 1986). Выявлено, что эндоперекиси $PGF_{2\alpha}$ и PGH_2 активнее, чем классические ПГ типа E_2 и $F_{2\alpha}$, в десятки и даже сотни раз. Тромбосаны A_2 и B_2 , простаглицлин и 6-кето- $PGF_{2\alpha}$ играют важную роль в регуляции тромбообразования. Тромбоциты синтезируют из АК TxA_2 , который вызывает вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов. В эндотелии артериальных сосудов из АК образуется простаглицлин - сильнейший антиагрегант и вазодилатор. Разные условия жизнедеятельности организма могут привести к изменениям равновесия между соотношением синтеза этих соединений, которые образуются из АК, что в свою очередь будет способствовать формированию внутрисосудистого тромбоза, геморрагического синдрома или сосудистой дистонии (Михайленко Е. Т. и соавт., 1979).

Отдаленные предшественники ПГ - линолевая и линоленовая кислоты - не синтезируются в организме, а поступают извне. Непосредственным предшественником PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 , тромбосана является арахидоновая кислота (АК), которая в значительных количествах содержится в мясе, печени, молочных продуктах (Abraham G. E., 1983). При поздних гестозах наблюдается снижение биосинтеза PGE_2 , простаглицлина в сравнении с физиологической беременностью (Кацулов А., 1984; Кацулов А. и соавт., 1984; 1985; 1986; Ogburn P. L. et al., 1984; Walsh S. W. et al., 1985). При этом снижается активность простаглицлина по отношению к сосудам матери и плаценты (Massobrio M. et al., 1983). В тканях плаценты с уменьшением концентрации PGE_2 наблюдается повышение концентрации ПГФ с выраженным вазоконстрикторским действием. Развиваются гиповолемия, вазоконстрикция, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, ДВС со снижением периферического кровотока, повышается вязкость крови (Мануганова Л. Л. и соавт., 1985; Karlberg B. et al., 1984; Кацулов А., 1984).

Таким образом, дефицит ненасыщенных жирных кислот и АК как предшественников эндогенного синтеза ПГ, играет большую роль в патогенезе поздних гестозов (Михайленко Е. Т. и соавт., 1979; 1988; Ogburn P. L. et al., 1984). Естественно, что АК как предшественник ПГ группы Е и F, простаглицлинов, тромбосанов, вызывает повышенный интерес исследователей. Биохимические этапы превращения АК катализируются разными ферментными системами, особая роль среди которых принадлежит циклооксигеназе и липооксигеназе. Они регулируют скорость образования ПГ в клетке и поддерживают баланс между образованием и использованием перекисей липидов (Ланкин В. В. 1984). Скорость окисления АК невелика (Cardévilla J. et al., 1981). В молекуле АК есть несколько С-Н-связей, которые могут окисляться в процессе монооксигеназного катализа. Определены структуры 16 метаболитов АК (Головенко Н. Я. и соавт., 1986; Cardévilla J. et al., 1981). Арахидоновая кислота в разных органах и тканях человека трансформируется в биологически активные соединения - простаглицлины. Первичные простаглицлины группы Е и F отличаются один от другого тем, что первые имеют кетогруппу, а последние - гидроксильную группу при C_9 циклопентанового кольца. Каждая из групп включает по три ПГ: $E_1, E_2, E_3, F_{1\alpha}, F_{2\alpha}, F_{3\alpha}$. Остальные ПГ относятся к вторичным, ибо являются продуктами ферментативного или химического превращения первичных. Конечные продукты

биосинтеза ПГ неодинаковые в разных органах и тканях. Арахидоновая кислота в результате биохимической трансформации превращается только в ПГЕ₂ и ПГФ₂α. Биосинтез ПГЕ₂ и ПГФ₂α катализируется простагландинсинтетазой. Это мультиферментный комплекс, который состоит из циклооксигеназы, пероксидазы, редуктазы и изомеразы. В зависимости от органа или ткани простагландинсинтетаза может катализировать образование простаглицина с которого неферментативным путем синтезируется 6-оксо-ПГФ₂α, ПГД₂, тромбоксан А₂, мгновенно превращающийся в неактивную форму ТхВ₂ (Головенко Н. Я. и соавт., 1986).

Изучение молекулярной организации некоторых ферментов простагландинсинтетазы показало, что для проявления их активности нужен гем и негемное железо. Детальное исследование структуры простагландинсинтетазы свидетельствует о том, что атомы кислорода при С₉, С₁₁ и С₁₅ образуются из молекулярного кислорода.

Изучая роль перекисного окисления липидов в синтезе ПГ, выявили, что этот процесс усиливает освобождение ненасыщенных жирных кислот, но угнетает образование ПГЕ₂ (Fuginomoto Y. et al., 1982). А дефицит ПГЕ₂, как уже было сказано, наблюдается у женщин с поздними гестозами.

Таким образом, перекисное окисление липидов, окислительное фосфорилирование, эндогенный синтез ПГ - все эти три звена патогенеза поздних гестозов тесно связаны один с другим. Активация ПОЛ приводит к дефициту эндогенного синтеза ПГЕ₂, простаглицина, нарушению аэробного окисления. Последнее не тормозит ПОЛ, а это в свою очередь активирует эндогенный синтез ПГ группы F. Знание патогенетических механизмов поздних гестозов позволит с успехом проводить патогенетическое лечение.

1.5. РОЛЬ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗОВ

Г. М. Савельева (1996) считает, что средняя частота гестозов составляет 20 - 25% от числа всех родов. По нашим данным (1988; 1991; 1993), частота гестозов у женщины, перенесших воспалительные заболевания гениталий, возрастает в несколько раз и составляет 82,1 %. Поэтому несомненно, что в патогенезе гестозов у беременных большую роль играет системная воспалительная реакция (СВР).

В последние годы СВР придается большое значение как причине, приводящей к развитию гестозов, характеризующихся синдромом полноранной недостаточности (СПОН) (Василенко Л. В., 1993; Михайленко Е. Т. и соавт., 1988; 1992). СВР проявляется активацией фагоцитов, макрофагов, моноцитов, гранулоцитов, эндотелиоцитов и тромбоцитов (Чеснокова Н. П. и соавт., 1999). В результате этого усиливается продукция свободных радикалов, цитокинов, протеиназ, дериватов арахидоновой кислоты. Отмечаются активация системы комплемента, повреждение эндотелия сосудов, лейкостаз, гиперактивация гранулоцитов, продукция цитокинов, выход эндотоксина из микробной клетки (Abramson S. B. et al., 1992). Указанные изменения обнаружены у женщин с гестозом, имеющих очаги экстрагенитальной инфекции, а чаще генитальной локализации. По нашим данным (Василенко Л. В. и соавт., 1991; 1999; Василенко Л. В., 1993), у беременных с гестозами на фоне кольпитов, цервицитов отмечались активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной системы, нарушение обмена липидов, проявляющиеся гиперлипидемией, гиперхолестеринемией, фосфолипидемией, снижением уровня неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), развивался относительный иммунодефицит.

Активация полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) характерна и для неосложненной беременности. Однако при развитии гестоза она приобретает более выраженный характер.

Известно, что децидуальные клетки синтезируют фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов, макрофагов. Он необходим для роста и дифференцировки трофобласта. При гестозе уровень этого фактора повышается в большей степени по сравнению с аналогичными показателями при неосложненной беременности. Скопление макрофагов в децидуальной оболочке и хорионе способствует синтезу тумор-некротизирующего фактора (ТНФ). Наблюдается повышение трансферин-рецепторов, что свидетельствует о престаимуляции макрофагов у беременных с гестозами (Сидорова И. С., 1996; Haeger M. et al., 1992).

О роли престаимуляции фагоцитов в развитии гестоза свидетельствует увеличение частоты гестоза до 82,1 % у беременных на фоне генитальных и экстрагенитальных инфекций (Василенко Л. В., 1993). Под влиянием факторов иммунной защиты происходит разрушение микроорганизмов с освобождением токсинов. Токсины активируют фосфолипазу А₂ в плазме крови. Под действием фосфолипаз происходят освобождение фосфолипидов и жирных кислот из липидного слоя биомембран, дестабилизация и разрушение клеточных мембран. Фосфолипиды являются исходным материалом для синтеза фактора активации тромбоцитов, простагландинов преимущественно группы F, тромбоксанов A и TrB и в меньшей степени - простаглицлина (Takahashi K. et al., 1988).

При воспалениях любой локализации происходит индукция синтетазы эндотелийрасслабляющего фактора (ЭРФ). Это приводит к увеличению продукции ЭРФ. Следовательно, усиление синтеза ЭРФ при развитии гестоза служит доказательством активации СВР (Садчиков Д. В. и соавт., 1999).

ЭРФ взаимодействует с супероксид-анионом, образуя пероксинитрит-анион – длительно действующий оксидант. В эндотелии сосудов плаценты больных гестозом обнаружены нитрозиновые остатки, свидетельствующие об образовании и токсическом действии пероксинитританнона.

Достоверным признаком СВР являются активация системы комплемента, ПМЯЛ и макрофагов, повреждение эндотелия сосудов у беременных с гестозом. Повреждение эндотелия сосудов плаценты усиливает местную воспалительную реакцию, активирует систему комплемента (Haeger M. et al., 1991; Rappoport V. J. et al., 1990). Это подтверждается скоплением макрофагов и Т-лимфоцитов вокруг спиральных артерий плаценты, а также увеличением экспрессии внутриклеточных адгезивных молекул в эндотелии сосудов плаценты, локальным повышением уровня цитокинов.

Активация системы комплемента – одно из основных условий запуска механизма воспаления. Система комплемента активируется при тканевой ишемии и, в частности, ишемии плаценты. Повреждение эндотелия и артериолоспазм при гестозе могут объясняться активацией комплемента, который обладает способностью непосредственно действовать на эндотелий сосудов. При этом происходит активация лейкоцитов с продукцией мощных воспалительных медиаторов. У беременных с гестозом в плазме повышен уровень комплемента C5a и терминального комплекса комплемента.

Важным условием запуска СВР является активация лейкоцитов. Это происходит при любых нарушениях гомеостаза. У женщин с гестозом увеличивается продукция свободных радикалов, супероксидов и протениаз. Доказательством активации ПМЯЛ при гестозе становится повышение уровня молекул адгезии, в частности CD8, CD11b по сравнению с таковыми у здоровых беременных.

Связь между повышением уровня цитокинов, продуцируемых нейтрофилами, и развитием гестоза очевидна. Поэтому уровень цитокинов в плазме может служить критерием ранней диагностики гестоза. Цитокины – низкомолекулярные белковые медиаторы. Они действуют преимущественно в зоне их образования. Цитокины не менее активны, чем гормоны, воздействуют на клетки паракринно или аутокринно.

Тумор-некротизирующий фактор может оказывать и дистантный эффект. Цитокины усиливают адгезию и агрегацию лейкоцитов, оказывают гиперкатаболический и гипердинамический эффекты. Они являются медиаторами первого ряда и сами могут вызывать каскады гуморальных реакций.

Основными цитокинами, отвечающими за стимуляцию системного ответа в острой фазе воспаления, являются интерлейкин-1, интерлейкин-6 и TNF. Первичное действие цитокинов направлено на изменение иммунного ответа. При этом увеличиваются катаболизм, кислородный транспорт, нарушается функция органов.

Фиксация лейкоцитов на стенках сосудов происходит при активации эндотелия. У женщин с гестозами более чем в 1,5 раза повышается в плазме концентрация внутриклеточных адгезивных молекул, молекул эндотелиально-лейкоцитарной адгезии по сравнению с женщинами с не осложненной беременностью

Об активации эндотелия сосудов при беременности, осложненной гестозом, свидетельствует повышение плазменных уровней сосудистого эндотелиального фактора, фактора роста эпителия, тромбоцитов, фибробластов, протенина P105, фактора Виллебранда, фибронектина и его активности. Фибронектин является белком опсонинной системы. Он готовит поврежденные структуры к уничтожению иммунореактивной системой. Фибронектин существует в двух формах: тканевой и циркулирующей. Тканевая форма обеспечивает непроницаемость тканей. Циркулирующая – вызывает адгезию чужеродных частиц к макрофагам и эндотелию. У женщин с гестозом уровень фибронектина повышается, возрастает адгезивность клеток, ухудшается реология крови, нарушается гемомикроциркуляция.

Развитие СВР при гестозе отражает степень активации моноцитов-макрофагов. У женщин с гестозами увеличивается уровень TNF, продуцируемого макрофагами, повышается концентрация интерлейкина-6 и неоптерина. Рост концентрации TNF при гестозе наблюдается на фоне клинически выраженной картины заболевания. Следовательно, повреждение эндотелия сосудов изначально инициируется воздействием TNF. Вероятно, макрофаги включаются в патогенез гестоза при развившейся активации или при повреждении эндотелия.

Очевидно, развитие гестоза можно представить так. Ишемия плаценты, обусловленная различными причинами, приводит к активации системы комплемента, нейтрофилов, эндотелия сосудов и макрофагов. На фоне хронических инфекций процесс саморегуляции может нарушиться. Происходит повышение выработки TNF, фактора активации тромбоцитов, пероксинитритов. Возникают генерализованное повреждение эндотелия сосудов, их спазм, ишемия тканей, в том числе и плаценты. Эти изменения активируют патологические нарушения.

Гипоксия и дизоксия, нарушения микроциркуляции, высокие концентрации промежуточных и конечных продуктов обмена веществ, в частности, продуктов перекисного окисления липидов, биогенных аминов, циркулирующих иммунных комплексов усугубляют медиаторно-цитокиновую бурю СВР, приводят к развитию синдрома внутрисосудистого свертывания крови. Синдром внутрисосудистого свертывания - это динамический патологический процесс, характеризующийся последовательной сменой генерализованной гиперкоагуляции с внутрисосудистым свертыванием крови, агрегацией тромбоцитов, блокадой микроциркуляции, развитием гиперкоагуляции, гипофибриногемии, тромбоцитопении потребления.

При синдроме внутрисосудистого свертывания происходят первичное поражение сосудистой стенки, десквамация эндотелия, обнажение субэндотелиальных белков, таких как коллаген, тромбоспондин, фибронектин, фактор Виллебранда. Они способствуют активации процессов адгезии и агрегации тромбоцитов, активируют XI фактор Хагемана с последующей активацией внутреннего механизма формирования протромбинназой активности, системы комплемента, фибринолиза, калликреин-

кининовой системы. Одновременно запускаются тромбоцитарное звено системы гемостаза, коагуляционный гемостаз. Они сочетаются с деструкцией стенки под влиянием вазоактивных компонентов комплемента, калликреин-кининовой системы (Чеснокова Н. П. и соавт., 1999). Усиливаются процессы адгезии и агрегации тромбоцитов. Тромбоциты освобождают биогенные амины, факторы свертывания крови III и IV, инициируют образование тромбина. Последний активирует ряд факторов формирования протромбиназы. При этом развивается каскад реакций вторичной активации коагуляционного гемостаза. Гемокоагуляция активируется также за счет моноцитарно-макрофагального и эритроцитарного звеньев системы гемостаза. При прогрессировании патологии развиваются выраженные расстройства микроциркуляции в периферических органах. Это приводит к полиорганной недостаточности: почечной, печеночной, надпочечниковой, развивается шоковое легкое. Клиника гестоза характеризуется полиорганными поражениями.

Приведенные данные о системном воспалительном ответе и его роли в патогенезе гестоза косвенно подтверждаются в клинической практике. У женщин с воспалительными заболеваниями гениталий частота гестоза в 4 раза чаще, чем во всей популяции женщин с гестозом (Василенко Л. В., 1993).

Следовательно, беременные с воспалительными заболеваниями гениталий составляют группу риска по развитию гестоза. Воспалительные заболевания гениталий необходимо лечить до беременности. Во время беременности, исходя из патогенеза гестоза, необходимо проводить антиоксидантную терапию, лечение, направленное на регуляцию реологии крови и процессов микроциркуляции. Перспективным методом лечения является эзимиотерапия, которая разрешает системную воспалительную реакцию, нормализует реологию крови, улучшает процессы микроциркуляции, оказывает иммунопротекторное действие (Репина М. А., 1997).

По нашему мнению (Василенко Л. В., 1993), эта терапия должна носить превентивный характер, что в 2,9 раза снижает частоту развития гестозов, предупреждает развитие их тяжелых форм.

СВР объясняет многие моменты патогенеза гестоза и нацеливает на разработку новых направлений терапии этой грозной акушерской патологии.

1.6. Течение беременности и родов у женщин с гестозами

У женщин с гестозами течение беременности имеет ряд особенностей. Прежде всего это высокий процент экстрагенитальных, гинекологических и акушерских осложнений, которые способствуют развитию гипоксии плода, внутриутробной задержке его развития, росту частоты недонашивания беременности (Степанов С. А., 1993; Степанов С. А., Забозлаев Ф. Г., 1996).

Нами изучено течение беременности, родов, послеродового периода и периода новорожденности у 461 женщины и их детей. У 275 женщин из общего числа беременных в поздние сроки гестации развились доклинические и клинически выраженные формы гестозов. Эти женщины составили первую группу. У остальных 186 женщин гестозов не было. Эти беременные вошли в первую контрольную группу. Вторую контрольную группу составили 50 беременных с неосложненным течением гестации.

Паритет родов, средний возраст беременных первой и контрольных групп не имели существенных различий. Так, первородящих в первой группе было 177 (61,3%), в первой контрольной - 106 (57%), во второй контрольной - 30 (60%). Средний возраст первородящих колебался от 22,5 до 23,2 лет. У повторнородящих средний возраст был от 27,8 до 28,3 лет. Различия недостоверные.

Массо-ростовой коэффициент у беременных первой группы составил $45,5 \pm 0,2$ кг/м, у беременных первой контрольной группы - $43,7 \pm 0,4$ кг/м ($p < 0,01$). У

женщины второй контрольной группы массо-ростовой коэффициент был $43,3 \pm 0,5$ кг/м. Следовательно, гестозы развились у беременных с более высоким массовым коэффициентом, что свидетельствует о нарушении липидного обмена и клинически проявлялось ожирением. Так, ожирение I-III ст выявлено у 47 (17,1%) беременных первой группы и у 7(3,7%) женщин и первой контрольной ($p < 0,001$).

Следует отметить, что у беременных первой группы с гестозами группа крови А(II) встречалась чаще (45,1%), чем таковая в контроле (28%). Очевидно, выраженная разновидность антигенного состава группы крови А(II) способствует развитию гестоза, что предопределено наследственными факторами.

При изучении частоты оперативных вмешательств в анамнезе, выявлено, что операции на придатках матки, аппендэктомии, тонзиллэктомии были у 104 (37,8%) женщин первой группы, тогда как в контроле - у 52 (27,9%) или достоверно реже ($p < 0,03$). Во второй контрольной группе указанные операции отмечены у 6 (12%) женщин ($p_{2-3} < 0,02$).

До изучаемой беременности эрозия шейки матки, хронические сальпингоофориты, эндометриты наблюдались у 97 (35,2%) женщин первой группы, тогда как в контрольной группе указанная патология наблюдалась у 50 (26,8%) женщин. Различия достоверные ($p < 0,05$).

Гинекологические заболевания способствуют развитию самопроизвольных аборт. Так, в первой группе ранние и поздние выкидыши наблюдались у 13 (15,6%) женщины, тогда как в первой контрольной группе - у 17 (9,1%) ($p < 0,05$). Во второй контрольной группе самопроизвольные выкидыши в анамнезе отмечены у 3 (6%) женщин ($p_{1-2к} < 0,03$).

Следует отметить, что анамнез у женщин с гестозами был отягощен патологическими родами с перинатальной смертностью. Так, у женщин первой группы патологические роды наблюдались у 36 (36,7%) женщин, в первой контрольной группе - у 14 (14,2%), роды с перинатальной смертностью были соответственно у 19 (23,7%) и у 5 (6,2%) женщины. Различия недостоверные из-за небольшого числа наблюдений.

Большой интерес вызывает частота экстрагенитальной патологии у женщин до беременности. Этот интерес определяется тем, что экстрагенитальная патология способствует развитию гестоза, внутриутробной гипоксии плода и задержке его развития. По нашим данным, до изучаемой беременности экстрагенитальная патология наблюдалась у 112 (40,7%) женщины первой группы и у 35 (18,8%) - первой контрольной ($p < 0,001$). В ее структуре преобладали ожирение I-III ст, миопия, хронический пиелонефрит, прочие заболевания. В целом экстрагенитальная патология наблюдалась у женщин с гестозами в 2,1 раза чаще, чем в контроле, причем ожирение встречалось в 4,6 раза чаще, чем в группе сравнения.

Способствуют развитию гестозов гинекологические заболевания, протекающие часто субклинически или бессимптомно (Duff P. et al., 1987). Считают, что токсины микроорганизмов активируют фосфолипазу А₂, а последняя через систему арахидоновой кислоты стимулирует эндогенный синтез простагландинов группы F, тромбоксанов А и В. Это, в свою очередь, вызывает гипертензию, ухудшение реологии крови, что всегда имеет место в клинике гестоза. В ряде случаев наступают преждевременные роды (Dodson M. G. et al., 1988; Bennett Ph. R. et al., 1987; Roero R. et al., 1989). Недонашивание беременности возможно вследствие преждевременного отхождения околоплодных вод (Romero R. et al., 1988; Ledger W. I., 1989; Lopes Bernal A. et al., 1987; Takahashi K. et al., 1988; Катранушкова Н. И соавт., 1984). По нашим наблюдениям, неспецифические кольпиты, цервициты имели место у 154 (56%) женщины с гестозами и у 48 (25,8%) беременных первой

контрольной группы ($p < 0,001$). Этот факт убедительно свидетельствует о роли воспаления в патогенезе гестозов.

Экстрагенитальная патология у беременных с гестозами претерпевает существенные изменения. Вновь выявленная экстрагенитальная патология во время беременности изменяет свою структуру. Во время беременности, по нашим наблюдениям, часто встречались гестационные пиелонефриты (17,8%), гипохромная анемия (16,7%), ОРВИ (11,2%), вегето-сосудистая дистония (5,4%), прочие заболевания. В первой группе экстрагенитальная патология во время беременности встретилась у 43,6% беременных. В первой контрольной группе - у 24,1% женщин. Экстрагенитальная патология способствует раннему развитию в плаценте дистрофических и склеротических изменений, которые приводят к внутриутробной гипоксии плода, ВЗРП.

Отягощенный соматический, гинекологический и акушерский анамнезы способствуют развитию угрозы прерывания беременности. Так, угроза невынашивания в первом триместре наблюдалась у 47 (17,1%) беременных с гестозами и у 6 (3,2%) женщин контрольной группы ($p < 0,001$). Во втором триместре угроза прерывания беременности (УПБ) наблюдалась у 88 (32%) и в третьем - у 97 (35,2%) беременных.

Отягощенный акушерский и гинекологический анамнезы, экстрагенитальная патология, гинекологические заболевания, гестоз и угрозы невынашивания беременности - все эти осложнения нарушают окислительные процессы и иммунный гомеостаз беременных. Мы изучили некоторые показатели обмена липидов, их перекисного окисления, антиоксидантной защиты и иммунной системы. Полученные показатели в первой и первой контрольной группах сравнивались с таковыми во второй контрольной группе женщин, у которых беременность и роды протекали без осложнений (табл. 1).

Некоторые показатели липидного обмена, оксидантной, антиоксидантной и иммунной систем у беременных с гестозами и в контрольных группах.

Показатели обменных процессов	1-я группа -275 -(с осложнениями беременности гестозами).	1-я контрольная группа (с осложнениями беременности)	2-я контрольная группа (неосложненная беременность и роды)
Холестерин, ммоль/л	6,6 ± 0,1	5,7 ± 0,1	5,3 ± 0,2
	$p_{1-2} < 0,001$		$p_{1-2k} < 0,001$
Триглицериды, ммоль/л	1,6 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,2 ± 0,5
		$p_{1k-1} < 0,001$	
β-липопротеиды, ед.	59,9 ± 1,0	52,9 ± 1,0	52,5 ± 5,8
	$p_{1-1k} < 0,001$		
Фосфолипиды, ммоль/л	3,1 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,7 ± 0,6
НЭЖК, мекв/л	615,7 ± 9,4	649,7 ± 10,5	656,2 ± 17,8
		$p_{1k-1} < 0,04$	$p_{2k-1} < 0,05$
ОРЭ, ед. опт. пл.	0,069 ± 0,005	0,015 ± 0,003	0,016 ± 0,004
	$p_{1-1k} < 0,001$		$p_{1-2k} < 0,001$
ПРЭ, %	8,5 ± 0,1	8,2 ± 0,1	4,6 ± 1,0
	$p_{1-1k} < 0,04$		$p_{1-2k} < 0,001$
МДА, ммоль/л	0,17 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,09 ± 0,01
	$p_{1-1k} < 0,001$		$p_{1-2k} < 0,001$
АОА сыворотки крови, ед. опт. пл.	1,7 ± 0,05	1,6 ± 0,05	1,5 ± 0,1
ЦРП, мг/л	51,7 ± 1,5	44,3 ± 1,0	43,7 ± 1,6
	$p_{1-1k} < 0,001$		$p_{1-2k} < 0,001$
T-лимфоциты, %	61,0 ± 2,0	59,8 ± 1,7	56,4 ± 1,7
T-хелперы, %	38,4 ± 2,0	38,2 ± 2,0	-
T-супрессоры, %	22,6 ± 2,0	21,6 ± 2,0	-
Ig G, МЕ/мл	129,5 ± 1,6	138,0 ± 1,8	141,9 ± 6,0
		$p_{1k-1} < 0,001$	$p_{2k-1} < 0,05$
Ig A, МЕ/мл	108,5 ± 2,5	119,8 ± 2,2	116,3 ± 2,7
Ig M, МЕ/мл	171,0 ± 4,0	176,2 ± 4,0	179,0 ± 2,2

Из приведенных данных видно, что у женщин с гестозами по сравнению с беременными контрольных групп наблюдаются гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, снижение уровня НЭЖК, резистентности эритроцитов, более выражено накапливаются в плазме метаболиты ПОЛ МДА, фермент антиоксидантной защиты ЦРП, снижается уровень IgG. Эти изменения свидетельствуют об изменениях липидного обмена, активации ПОЛ и антиоксидантной защиты, об относительном иммунодефиците.

Нарушения биохимического и иммунного гомеостаза приводят к гипоксии плода, к внутриутробной задержке его развития.

Следует отметить, что указанные биохимические и иммунные нарушения появляются за 2-3 недели до первых клинических признаков гестоза. Этот факт необходимо учитывать для проведения превентивного лечения гестоза, более эффективного предупреждения внутриутробной гипоксии при задержке развития плода.

Отдавая себе отчет в том, что практическим врачам с целью доклинической диагностики гестоза нереально определять более полутора десятков биохимических и иммунных параметров, мы рассчитали коэффициенты корреляции ОРЭ к остальным биохимическим и иммунным показателям. Нами получена высокая прямая корреляция ОРЭ и таких показателей, как холестерин, триглицериды, β -липопротеиды, фосфолипиды, НЭЖК, ПрЭ, АОА сыворотки крови, ЦРП, число Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, уровень иммуноглобулина G, IgA, IgM. При этом коэффициент корреляции колебался от 0,82 до 0,96. Эти данные свидетельствуют о том, что показатели ОРЭ косвенно отражают состояние окисления липидов, свободнорадикальное окисление, состояние антиоксидантной и иммунной систем. Поэтому в практической работе достаточно определить показатель ОРЭ, чтобы по нему судить о состоянии окисления в названных системах. ОРЭ определяется легко и быстро (примерно за 31 мин), не требует сложной аппаратуры и дорогих химических препаратов. Показатели ОРЭ отражают состояние мембран клеток и косвенно могут свидетельствовать о реологии крови, о процессах микроциркуляции. Кроме этого, ОРЭ является прогностическим критерием развития гестоза, гипоксии плода и внутриутробной задержки его развития.

Приводим клинические данные, подтверждающие прогностическую ценность показателя ОРЭ. Мы исследовали ОРЭ у 179 беременных в первом триместре. Эту группу мы разделили на две подгруппы по полученным показателям ОРЭ. В первую группу вошли 77 беременных с условно нормальной ОРЭ (до 0,01 ед.опт.пл.). Вторую группу составили 102 беременные с более низкой ОРЭ. Результаты сравнительного изучения основных анамнестических и клинических данных представлены в табл. 2.

Таблица 2

Диагностические критерии гестоза в первом триместре беременности

Анамнез, экстрагенитальная и акушерская патология до и во время беременности	1-я группа- 77 чел. Условно нормальная ОРЭ	%	2-я группа- 102 чел. Условно снижена ОРЭ	%	р меньше
Массо-ростовой коэффициент, кг/м		39,2 \pm 0,07		41,3 \pm 0,06	0,001
Инфекционный индекс, 1: 100	156	100	183	117,3	
Патологические роды в анамнезе	11	26,1 \pm 5,0	32	53,3 \pm 4,9	0,04
Экстрагенитальная патология во время беременности	14	18,2 \pm 4,3	45	44,1 \pm 4,9	0,001
Фоновая патология шейки матки	19	24,6 \pm 4,9	44	43,1 \pm 4,9	0,02
Самопроизвольные аборты	4	5,2 \pm 2,5	5	4,9 \pm 2,1	
Доклинические формы гестоза	11	15,0 \pm 4,1	76	78,3 \pm 4,1	0,001

Как видно из таблицы, у женщин с условно сниженной ОПЭ отмечен высокий массо-ростовой коэффициент - как показатель нарушения жирового обмена. В анамнезе был более высоким инфекционный индекс, чаще имели место патологические роды, во время беременности чаще наблюдались экстрагенитальная патология, гинекологические заболевания. В этой же группе гестозы развились в 5,2 раза чаще, чем у беременных с условно нормальной ОПЭ. Следовательно, этот показатель может быть диагностическим критерием развития гестоза.

Мы большое внимание уделяем доклинической и ранней диагностике осложнений беременности, ибо это позволяет провести своевременное лечение гестоза, а вместе с этим предупредить развитие внутриутробной гипоксии плода и задержки его развития.

Мы считаем необходимым указать и на другие диагностические критерии прогнозирования гестоза, в частности, показатели среднего артериального давления (САД), определяемые в первом триместре беременности. Так, САД у беременных в первом триместре, у которых во второй половине беременности развился гестоз, составило $93,5 \pm 0,7$ мм рт. ст.

В группе сравнения эти показатели были $88,5 \pm 0,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

У каждой четвертой беременной, у которой во второй половине беременности развивался гестоз, в первом триместре беременности выявлялась ангиопатия сосудов глазного дна. В контрольной группе эта патология в разные годы наблюдалась в 2,1 и 5,9 раза реже.

У женщин с гестозами средняя прибавка массы за период беременности составила $11,7 \pm 0,3$ кг, в контроле - $9,7 \pm 0,2$ ($p < 0,001$).

Опираясь на эти простые прогностические, диагностические тесты, можно предвидеть возможные доклинические формы гестоза и проводить патогенетическое лечение.

Патогенетическое лечение должно быть направлено на регуляцию окисления в цикле Кребса - основном метаболическом "котле" в организме; на регуляцию ПОЛ, эндогенного синтеза простагландинов, на улучшение системной микроциркуляции.

У женщин с гестозами выявлена прогрессирующая гипоксия и циркуляторная гипоксия, обусловленная нарушением кровотока и угнетением активности ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи. Наблюдаются разобщение окисления и фосфорилирования, нарушение в цикле Кребса и в цикле глиоксильной кислоты (Владимиров Ю. А. и соавт., 1972; Владимиров Ю. А., 1985), выраженные метаболические расстройства. Они проявляются снижением интенсивности процессов аэробного окисления, накоплением недоокисленных продуктов обмена углеводов, жиров и белков, нарушением кислотно-основного состояния крови (Степановская Г. К. и соавт., 1983). Эти нарушения пропорциональны тяжести гестоза, что указывает на роль аэробного окисления в развитии заболевания. Следовательно, нарушение окисления в цикле Кребса является одним из звеньев патогенеза гестоза.

Трикарбоновые кислоты служат антиоксидантами и тормозят процессы ПОЛ. Это свидетельствует о тесной связи ПОЛ и окисления в цикле Кребса (Владимиров Ю. А. и соавт., 1972).

Мы провели патогенетическое лечение доклинических форм гестозов у 92 беременных. Терапия включала антиоксиданты, стимуляторы процессов карбоксилирования, эндогенного синтеза ПГ, препараты, стимулирующие процессы микроциркуляции. Диагноз гестоза установлен на основании анамнеза, клинических данных, а также определения некоторых показателей обмена липидов, ПОЛ, антиоксидантной защиты и иммунной системы. Эти показатели определялись в сроке гестации 28-29 нед. При этом по сравнению с контрольной группой численностью 50

беременных у женщин с доклиническими формами гестозов (1-я группа) выявлена гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, снижение уровня НЭЖК, резистентности эритроцитов, повышение уровня МДА, ЦРП. Наблюдался относительный иммунодефицит, который проявлялся снижением числа Т-лимфоцитов, Т-супрессоров, концентрации иммуноглобулина G.

В среднем 2-3 недели спустя появились такие симптомы гестоза, как скрытые отеки (у 70% беременных), относительная гипертензия (у 20%) и следы белка в суточной моче (у 10%). Такое состояние определено как доклинический гестоз, и начато лечение.

Вторую группу сравнения составили 50 беременных с доклиническими формами гестозов, которым лечение проведено общепринятыми методами (Грищенко В. И. и соавт., 1986). Группы были сопоставимы по возрасту, паритету родов, экстрагенитальной и гинекологической патологии до родов, по срокам гестации, при которых проводилось лечение, по длительности лечения (2-3 нед.) (см. табл. 3).

Таблица 3

Некоторые биохимические и иммунные показатели у беременных с гестозами до и после лечения.

Показатели обмена	Контрольная гр.-50 чел.	1-я гр.-92 чел. (до лечения)	1-я гр.-92 чел. (после лечения)	2-я гр.-50 чел. (до лечения)	2-я гр.-50 чел. (после лечения)
Холестерин, ммоль/л	5,3 ± 0,2	6,9 ± 0,1	6,4 ± 0,1	6,3 ± 0,3	6,2 ± 0,6
		p<0,001			
Триглицериды, ммоль/л	2,2 ± 0,5	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,8 ± 0,1	2,6 ± 0,5
β-липопротеиды, ед	52,5 ± 5,8	60,1 ± 1,0	66,4 ± 2,1	59,8 ± 2,8	67,0 ± 1,5
			p<0,04		p<0,03
Фосфолипиды, ммоль/л	2,7 ± 0,6	3,2 ± 0,06	3,4 ± 0,07	3,1 ± 0,04	3,7 ± 0,08
			p<0,04		p<0,001
НЭЖК, мекв/л	656,4 ± 17,8	605 ± 16,7	654 ± 16,7	626,4 ± 22	737,5 ± 3,9
			p<0,05		p<0,001
ОРЭ, ед.опт.пл.	0,016 ± 0,004	0,1 ± 0,007	0,06 ± 0,004	0,02 ± 0,003	0,02 ± 0,003
		p<0,001			
ПРЭ, %	4,6 ± 1,0	7,7 ± 0,1	4,8 ± 0,04	9,3 ± 0,4	6,5 ± 0,2
		p<0,001		p<0,001	
МДА, нмоль/мл	0,09 ± 0,01	0,2 ± 0,01	0,2 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,1 ± 0,01
				p<0,001	
АОА сыворотки крови, ед.опт.пл.	1,5 ± 0,1	1,8 ± 0,07	1,7 ± 0,07	1,6 ± 0,05	1,9 ± 0,09
					p<0,02
ЦРП, мг/л	43,7 ± 1,6	53,6 ± 1,3	48,3 ± 1,3	49,9 ± 1,7	44,6 ± 1,7
		p<0,04		p<0,03	
Т-лимфоциты, %	56,4 ± 1,3	64,3 ± 2,3	62,5 ± 3,6	57,8 ± 1,2	77 ± 4,1
					p<0,001
Т-хелперы, %	29,8 ± 0,8	36,3 ± 2,6	32,3 ± 4,8	40,5 ± 1,0	41,5 ± 0,5
Т-супрессоры, %	26,6 ± 1,0	28 ± 0,5	30,2 ± 0,5	17,3 ± 0,6	35,5 ± 0,9

			p<0,001		p<0,001
IgG, ME/мл	141 ± 1,7	123,3 ± 1,6	129,7 ± 1,8	135,7 ± 10	114 ± 9
			p<0,03		
IgA, ME/мл	116,3 ± 9	116,5 ± 2,5	116,5 ± 2,7	100,5 ± 5,8	146,6 ± 5,0
					p<0,001
IgM, ME/мл	186,5 ± 4,9	188 ± 4,1	194,3 ± 5,0	154 ± 6,6	179,1 ± 6,2
					p<0,02

Как видно из табл. 3, после лечения у беременных с гестозами произошла относительная нормализация показателей холестерина крови, β-липопротеидов, фосфолипидов, НЭЖК, повысилась резистентность эритроцитов, нормализовался уровень ЦРП, числа Т-супрессоров, иммуноглобулинов сыворотки крови. Эта нормализация более выражена в первой группе, где лечение проведено предложенным нами методом. Курс лечения составил 2-3 нед.

Нормализующий эффект лечения указывает на то, что в патогенезе гестоза определенную роль играют обмен липидов, их перекисное окисление, состояние антиоксидантной и иммунной систем. При этом наблюдалось более благоприятное течение родов в первой группе беременных, лечившихся нашим методом, по сравнению со второй группой, где лечение было общепринятым.

После лечения гестоз развился у 17 (18,4%) беременных первой и у 27 (54,0%) второй группы (p < 0,001). В первой группе беременных тяжелых форм гестозов не было, тогда как во второй они наблюдались у 6% женщин.

В первой группе все роды были своевременными. Во второй группе частота преждевременных родов составила 6%. Соответственно снизилась частота несвоевременного излития околоплодных вод до 26% (48% во второй группе, p < 0,02), травматизм родовых путей - до 14,1% и 46% во второй группе - p < 0,001.

О состоянии плода у беременных с гестозами судили по величине ОРЭ у матери и плода. У рожениц первой группы ОРЭ составила 0,03 ± 0,003 ед. опт. пл., у рожениц второй группы - 0,02 ± 0,002 (p < 0,01). У новорожденных до первого вдоха (плод) исследовали пуповинную кровь на ОРЭ. Нами выявлена такая закономерность. У новорожденных до первого вдоха ОРЭ пуповинной крови составила 0,076 ± 0,008 ед. опт. пл., у новорожденных с оценкой по Апгар 8 баллов и более - 0,05 ± 0,005 ед. опт. пл. (p < 0,05). Полученные результаты свидетельствуют о снижении ОРЭ у новорожденных, родившихся в асфиксии. Следовательно, показатели ОРЭ можно использовать как диагностический критерий гипоксии плода.

Массо-ростовой коэффициент у новорожденных отражает условия внутриутробного развития. Его снижение указывает на длительную гипоксию плода. Условно принято считать задержкой развития плода легкой степени тяжести, когда массо-ростовой коэффициент у доношенных новорожденных составляет 59-54. В нашем наблюдении средний массо-ростовой коэффициент у новорожденных первой группы составил 66,7 ± 0,8 г/см, во второй - 64,3 ± 0,9 (p < 0,05) и в контрольной - 66,6 ± 0,3.

Гипотрофия I ст тяжести выявлена у 9 (9,7%) детей первой группы и у 15 (29,4%) - второй (p < 0,02). У детей контрольной группы эта патология не выявлена.

Постнатальная асфиксия отмечена у 13 (14,1%) детей первой группы, у 22 (43,1%) - второй (p < 0,001) и у 1 (2%) ребенка контрольной группы. Причем тяжелая асфиксия наблюдалась только во второй группе у 2 (3,9%) детей из 51 (одна двойня). В первой и контрольной группах тяжелых асфиксий не было.

Отек головного мозга гипоксического генеза при УЗИ отмечен у 4 (4,3%) новорожденных первой группы, у 14 (27,4%) - второй (p < 0,001). У детей контрольной группы эта патология не наблюдалась. Кровоизлияния в головной мозг различной локализации наблюдались соответственно у 2 (2,1%) и у 6 (11,7%) детей (p < 0,05).

После лечения матерей по предложенному нами методу адаптация новорожденных в раннем неонатальном периоде протекала быстрее, чем во второй группе. Так, в первой группе детей прикладывали к груди в среднем на 1,3-й \pm 0,1 день, во второй - на 2,3-й \pm 0,2 ($p < 0,001$). Пуповинный остаток у детей первой группы отпал или срезан на 3,4-й \pm 0,08 день, у детей второй группы - на 3,8-й \pm 0,1 день ($p < 0,02$). Восстановление потерянной массы тела у новорожденных первой группы начиналось на 3,8-й \pm 0,05 день, во второй группе - на 4,3-й \pm 0,2 день ($p < 0,02$). Процент потери массы также был выше у детей второй группы по сравнению с первой.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что у женщин с гестозами ВЗРП наблюдается от 10 до 30% случаев и зависит это от способа лечения гестоза и времени начала этого лечения. Мы проводили лечение при доклинических проявлениях гестоза. Если же лечение гестоза начиналось при клинически выраженной форме заболевания, то частота постнатальных асфиксий и гипотрофий возрастала в среднем более чем в 2 раза и составляла соответственно 28,3% против 14,1% и 22,6% против 9,7%. Поэтому гестозы целесообразно лечить при доклинических проявлениях патологии.

Нами получены первые данные о результатах лечения беременных группы риска по развитию гестозов, начиная с первого триместра. Из 50 беременных группы риска, лечившихся с 1 триместра, гестозы в родах были у 10 (20%) беременных, причем у 5 (10%) женщин были гестозы 1ст тяжести и у 5 - доклинические формы гестоза. Лечение было патогенетическим. Кроме этого проводилась санация родовых путей, подверженных воспалительным изменениям (кольпиты, цервициты). Лечение проводилось в дневном стационаре.

Полученные данные свидетельствуют о том, что эффект лечения гестозов более высок, если лечение этой патологии начинается в первом триместре беременности. Такое же мнения придерживается В. А. Мельников (2000), поэтому необходимо отдавать предпочтение предупредительной медицине.

В последние годы у беременных наблюдается рост воспалительных заболеваний гениталий, передающихся половым путем. Более чем у 70% беременных родовые пути инфицированы. Как мы указывали (1993), более чем у 82% таких беременных развиваются гестозы. Несомненно, что системная воспалительная реакция играет большую роль в патогенезе гестозов, угрозы прерывания беременности. Она приводит к нарушению обмена липидов, эндогенного синтеза простагландинов, способствует появлению циркуляторных нарушений. Все эти изменения в конечном итоге вызывают расстройство процессов микроциркуляции, изменение реологии крови, повышение ее адгезивно-агрегационных свойств, развитие гиперкоагуляции. При этом у беременных отмечаются синдром полиорганной недостаточности (СПОН), внутригробная гипоксия плода, задержка его развития (Садчиков Д. В. и соавт., 1999).

Патогенетическое лечение гестоза, возникшего на фоне воспалительных заболеваний гениталий, предполагает нормализацию реологических свойств крови, устранение системной воспалительной реакции, иммуномодулирующее воздействие. Такими лечебными свойствами обладают оральные энзимы, которые оказывают воздействие на сосудистый эндотелий, вязкость крови, гемостаз и фибринолиз за счет восстановления эластичности эритроцитов, улучшения их способности проходить микроциркуляторное русло. В результате этого устраняется синдром внутрисосудистого свертывания крови, восстанавливаются перфузия и оксигенация тканей. Нормализующее влияние энзимов на гемостаз и микроциркуляцию предполагает их широкое использование для лечения гестозов.

Известно, что гестозы характеризуются генерализованным спазмом периферических сосудов, обструкцией микроциркуляции, что приводит к СПОН (Садчиков Д. В. и соавт., 1999). Гемостаз нарушается по типу синдрома

внутрисосудистого свертывания. Одновременно происходит истощение фибринолитической системы, снижается активность антитромбина III. Это в свою очередь предрасполагает к сосудистым тромбозам и кровотечениям.

Гестозы приводят к увеличению частоты преждевременных родов, перинатальных осложнений у матери, плода и новорожденного. Поэтому актуальным является поиск новых методов профилактики и лечения начальных стадий заболевания [Василенко Л. В., 1993; Василенко Л. В. и соавт., 1999; Репина М. А., 1997]. Арсенал таких методов включает множество гипотензивных, седативных, диуретических и других средств. Но их лечебная эффективность при этом заставляет желать лучшего.

Широко известно, что лечение гестозов не может быть эффективным без применения средств, устранивающих внутрисосудистую коагуляцию, которая затрудняет периферический кровоток и тканевую перфузию. Для этой цели используют трентал и другие дезагреганты, токоферола ацетат, аспирин, гепарин [Савельева Г. М. и соавт., 1998; Сидорова И. С., 1996]. Внедрение указанных препаратов в акушерскую практику решило проблему нарушений микрокровотока по типу пролонгированных форм синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Надежным методом, воздействующим на гемостаз, реологические свойства крови, микроциркуляцию и иммунный гомеостаз, является системная энзимотерапия [Мазурова В. И. и соавт., 1996]. Из энзимных препаратов с лечебной целью часто используют вобэнзим. Число энзимов достигает 3000. Энзимы катализируют биохимические реакции, относятся к протеинам, состоят из аминокислот и имеют узкую направленность действия. В биохимических реакциях участвует не вся молекула, а лишь ее активный каталитический центр. Механизм действия энзима обеспечивается соответствием активного центра форме молекулы субстрата (модель "ключ-замок"). Не исключается модель индуцированного соответствия. Есть возможность конформационного изменения в молекуле энзима, необходимого для его связывания субстратом.

Большинство энзимов способствует разрушению субстрата, на который они воздействуют (катаболический процесс). Некоторые энзимы участвуют в биосинтезе определенных субстанций (анаболический процесс).

Выделено шесть основных классов энзимов. Они охватывают всю жизнедеятельность организма – от катализа окислительно-восстановительных процессов, до синтеза жирных кислот, стероидных гормонов, обеспечения системы иммунитета, гемостаза, реологии крови и др.

Действие энзимов многообразно. Жизнедеятельность всех биологических систем зависит от энзимов. Протеазы участвуют в ответе организма на любое воздействие в системе гомеостаза, в ограничении реакций местного воспалительного ответа, обеспечивают динамическое равновесие между свертыванием и противосвертыванием крови, защищают организм от тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

При воспалении грамотрицательные бактерии выделяют большое количество эндотоксина. Это липополисахаридный комплекс. Он активирует функционирующие антигены лейкоцитов CD11, CD54, что обеспечивает адгезию клеток между собой; происходит адгезия лейкоцитов, эритроцитов к эндотелию; нарушается микроциркуляция. Это способствует развитию полиорганной недостаточности. Вероятно, блокада активации рецепторов CD11 и CD54 может снизить риск выраженного ответа на инфекционный агент. Разрабатываются способы производства антител к CD11 и CD54. Однако, простейшим вариантом блокирования их чрезмерной активности является системная энзимотерапия.

Энзимы обладают модулирующим действием, которое проявляется в достижении необходимой активности различных клеток, участвующих в иммунологических реакциях, включая сосудистый эндотелий, моноциты-макрофаги.

тромбоциты, иммунокомпетентные клетки. Энзимы оказывают влияние на число и плотность клеточных рецепторов и других клеточных знаков, входящих в большую семью иммуноглобулинов. Так, регулируются иммунный ответ, экспрессия адгезивных молекул, сила адгезии клеток. Регуляция этих процессов с помощью энзимотерапии вызывает большой интерес. Иммуномодулирующие свойства энзимов проявляются в их влиянии на продукцию и удаление цитокинов. Энзимы индуцируют генерацию интерлейкина-1, интерлейкина-2, других интерлейкинов и цитокинов. Они блокируют их чрезмерную генерацию, обеспечивают инактивацию и удаление «опасных» цитокинов из поврежденных областей. Даже в небольших концентрациях энзимы способствуют расщеплению и элиминации иммунных комплексов (ИК). В результате удаления ИК из циркуляции восстанавливается способность моноцитов-макрофагов и других фагоцитов освобождать организм от антител и предотвращать образование новых ИК.

Энзимы активно воздействуют на систему гемокоагуляции. Они растворяют отложения фибрина в сосудах. Это разрушает тромбы, восстанавливает периферический кровоток.

Активация фибринолиза является сложным процессом. Схематично это представляется как взаимодействие неактивного предшественника фибринолизина или плазмина и их естественных активаторов, относящихся к протеазам. Все компоненты фибринолиза содержатся в контактирующих друг с другом клетках крови и сосудистого эндотелия.

Истощение и недостаточность системы фибринолиза свидетельствуют о недостаточности естественных протеиназ. Именно они обеспечивают необходимый уровень фибринолитической активности. Вот почему наблюдается высокий терапевтический эффект экзогенных протеиназ (трипсин, стрептокиназа, химотрипсин и др.) при лечении тромбозов.

Энзимотерапия вызывает эффективное воздействие на реакции воспаления, иммуногемостаза, систему гемокоагуляции. С этой целью применяют вобэнзим, флогэнзим. Энзимы плохо всасываются в кишечнике. Из кишечника резорбируются 26% трипсина, 14% химотрипсина, 18% панкреатина, 6% папаина. Одна таблетка вобэнзима содержит: панкреатина 0,1 г, трипсина 0,24 г, химотрипсина 0,001 г, липазы 0,01 г, папаина 0,06 г, амилазы 0,01 г, рутина 0,05 г, бромелайна 0,045 г [Мазурова В. И. и соавт., 1996]. Препарат назначают в разовой дозе не менее 5 таблеток. Из побочных реакций редко наблюдаются сонливость, метеоризм, диарея, ухудшение аппетита, аллергические проявления, потеря массы тела. Преимущественно энзимотерапия хорошо переносится и не дает выраженных осложнений.

При лечении гестозов средней степени тяжести в течение 7-14 дней вобэнзимом получен хороший терапевтический эффект. У беременных с гестозом на фоне пиелонефрита лечение вобэнзимом сочеталось с приемом антибиотиков, нитрофуранов. Через неделю лечения исчезли все клинические симптомы заболевания, нормализовались лабораторные показатели. 90% беременных родили через естественные родовые пути, у 10% женщин выполнено кесарево сечение по сочетанным показаниям: рубец на матке, пожилой возраст первородящих и др. Масса новорожденных колебалась от 3100 до 3950 г. Средняя оценка по Апгар на первой минуте составила $8 \pm 0,1$ и на пятой – $8,4 \pm 0,2$ балла.

Применение вобэнзима способствовало улучшению клинического течения заболевания. Это позволило пролонгировать беременность до календарного срока родов с хорошим исходом для матери и новорожденного. Непереносимость препарата наблюдалась в 4% случаев.

Изучено влияние вобэнзима на сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз при лечении беременных с гестозом. У здоровых беременных по сравнению с

небеременными возрастает коагуляционный потенциал. Он уравнивается параллельным усилением активности антитромбина III, протеина С и др. Тенденция к гиперкоагуляции при физиологической беременности не приводит к нарушению динамического равновесия свертывающего и противосвертывающего компонентов. У беременных с гестозом тенденция к гиперкоагуляции развивается на фоне снижения противосвертывающей и фибринолитической активности крови. Иницируют эти нарушения усиление резистентности периферических сосудов и активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Резко повышаются агрегационные свойства тромбоцитов. Усиливается реакция высвобождения с выделением их из гранул аденозиндифосфата (АДФ). Усилена реакция с коллагеном, что свидетельствует о развитии первичной агрегации тромбоцитов при их контакте с субэндотелием микрососудов. Взаимодействуя с коллагеном, тромбоциты увеличиваются в размерах (набухают), образуют "отростки", с их помощью осуществляется их адгезия к поврежденным участкам. Параллельно этому высвобождению АДФ стимулирует вторичную волну агрегации. Повышается активность фактора Виллебранта, высвобождающегося из тромбоцитов в ответ на повреждение сосудистого эндотелия.

Прием вобэнзима у беременных с гестозом способствует повышению противосвертывающего потенциала, который оценивается по активности антитромбина III и протеина С, снижению активности сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, то есть – достоверному снижению активности фактора VIII, снижению агрегации тромбоцитов с коллагеном, АДФ. Чрезмерная активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза инициирует каскад внутрисосудистой коагуляции, приводящей к нарушению микрокровотока с изменениями в жизненно важных органах. Вот почему назначение вобэнзима беременным с гестозом способствует нормализации периферического кровообращения, устраняя субстрат для синдрома внутрисосудистого свертывания.

Лечение вобэнзимом способствует нормализации форм эритроцитов. На 7-8-е сутки лечения возвращалось к норме число эритроцитов. Снижался процент патологических форм эритроцитов: дискоэритроцитов, сфероцитов и сфероэритроцитов. Уменьшалось общее число активированных форм, инициирующих внутрисосудистый тромбоз. Достоверно снижался процент малых агрегатов. Вобэнзим нормализовал периферическую циркуляцию за счет устранения внутрисосудистых микротромбов и предотвращения образования новых микроагрегатов [Репина М. А., 1997].

Вобэнзим прерывает каскад микроциркуляторных нарушений и обеспечивает защиту от необратимых полиорганных нарушений. Целесообразно назначать энзимные препараты при ранних проявлениях гестоза, а также у беременных с высоким риском его развития.

Хорошая переносимость вобэнзима, безопасность для матери и плода делают его ценным препаратом: область применения которого довольно значительна. Это гестозы, воспалительные процессы гениталий и экстрагенитальной локализации, гиперкоагуляция при сосудистой патологии и др. Большой интерес вызывает применение энзимотерапии у беременных группы риска по развитию гестозов у женщин с воспалительными заболеваниями гениталий.

1.7. Развитие детей в первые годы жизни, родившихся при беременности, осложненной гестозом

Учитывая неблагоприятное влияние гестоза на развитие плода и новорожденного, мы решили изучить отдаленные результаты развития детей, родившихся при беременности, осложненной гестозом. В условиях детской поликлиники проведено наблюдение и обследование 112 детей, родившихся при беременности, осложненной гестозом, до 9-летнего возраста (1-я группа). Дети

обследованы педиатрами общего профиля, педиатрами-невропатологами, окулистами, а по показаниям - врачами нужного профиля.

Полученные результаты сравнивались с таковыми у 100 детей, родившихся при неосложненной беременности и своевременных родах (контрольная группа). Главное внимание мы обращали на состояние ЦНС у детей. Определяли органические и функциональные поражения ЦНС. К органическим поражениям относили детские церебральные параличи (ДЦП), болезнь Литтля, олигофрению, эпилептиформные припадки.

Физическое развитие детей изучали по показателям роста, массы, которые определяли в возрасте 12 месяцев, а затем - один раз в год. Анализировали общую заболеваемость. В данной работе представлена характеристика заболеваемости детей до 7-летнего возраста, так как до этого возраста прослежено достаточное число детей. В связи с миграцией населения с каждым годом в детских поликлиниках наблюдалось все меньше детей.

Средняя масса детей годовалого возраста составила $10,5 \pm 0,2$ кг, у детей контрольной группы - $10,4 \pm 0,4$ кг.

На первом году жизни заболевания рахитом зарегистрированы у 8 (7,1%) детей первой группы и у 5 (5%) - контрольной. Следует отметить, что у детей первой группы чаще встречался рахит II степени тяжести, тогда как у детей контрольной группы - I степени тяжести. Рахит часто сочетался с гипотрофией I-II степени. Так, гипотрофия I-II степени наблюдалась у 12 (10,7%) детей первой и у 2 (2%) - контрольной группы ($p < 0,02$).

Гипохромная анемия наблюдалась у 4 (3,6%) детей первой группы. У детей контрольной группы эта патология не встретилась ($p < 0,04$).

На протяжении всего периода наблюдения общая заболеваемость детей первой группы была выше, чем в контрольной. К семилетнему возрасту разница в уровне заболеваемости снижалась. Наиболее высокая заболеваемость детей отмечалась на втором году жизни. Начиная с третьего года жизни, общая заболеваемость детей постепенно снижалась с каждым годом.

В структуре общей заболеваемости у детей изучаемых групп основное место принадлежало острым респираторным заболеваниям, которые составляли в разные годы $2/3 - 3/4$ от общей заболеваемости.

На протяжении всего периода наблюдения часто болеющих детей в первой группе было больше, чем в контрольной. К часто болеющим детям мы отнесли таких, которые в течение года болели шесть раз и более. С увеличением возраста часто болеющих детей было меньше и в первой, и в контрольной группах, но неизменно больше в первой. Среди наблюдаемых детей значительный удельный вес занимали диспансерные дети. С увеличением возраста детей число диспансерных детей снижалось как в первой группе, так и в контрольной, но было неизменно выше среди детей, матери которых болели гестозом. К диспансерным больным мы относили детей с поражениями нервной системы, часто болеющих, больных рахитом, анемией, пневмонией до трехлетнего возраста, бронхиальной астмой, бронхитом с астматическим компонентом, инфекционными заболеваниями, такими как дизентерия, гепатит А.

Обычно к концу первого года жизни дети начинают говорить. При изучении становления речи получены такие результаты. Из 112 детей первой группы задержка развития речи выявлена у 7 (6,2%), в контрольной группе - у 2 (2%) детей.

Снижение остроты зрения на седьмом году жизни выявлено у 17 (24,2%) из 70 детей первой группы и у 5 (8,3%) детей из 60 контрольной группы ($p < 0,02$). У $2/3$ детей наблюдалась гиперметропия, у остальных - миопия. У 2 (2,9%) детей первой группы наблюдалась амблиопия. Косоглазие выявлено у 3 (4,3%) детей первой группы.

У детей контрольной группы эта патология не наблюдалась ($p < 0.03$).

Особое внимание мы уделили частоте и выраженности поражений ЦНС у детей. Кроме этого, изучена частота параличей Эрба, обусловленных травмой плечевого сплетения в родах.

Детские церебральные параличи наблюдались у 5 детей из 105 в первой группе и отсутствовали в контроле. Из 5 детей с ДЦП у 2 выявлена олигофрения в степени дебильности. Неврозы отмечены у 16% детей первой группы и у 6% - в контрольной; параличи Эрба - у 3 детей первой группы. Среди детей контрольной группы эта патология не выявлена. В структуре неврозов у детей изучаемых групп наиболее часто наблюдались неврозы навязчивых движений, ночной энурез, сомнамбулизм и др. Поражение нервной системы у детей, родившихся при беременности, осложненной гестозом, наблюдалось в три раза чаще, чем у детей контрольной группы.

Таким образом, у детей, родившихся при беременности, осложненной гестозом, на протяжении первых семи лет жизни общая заболеваемость выше, чем у сверстников, родившихся при неосложненной беременности. Часто болеющих и диспансерных детей больше в первой группе по сравнению с контролем. Органическая патология ЦНС и параличи Эрба наблюдались только у детей первой группы.

Полученные неблагоприятные результаты развития детей, родившихся при беременности, осложненной гестозом, вызывают необходимость заниматься доклинической диагностикой и превентивным лечением гестоза, так как в таких случаях результаты лечения наиболее очевидны.

Глава 2. УГРОЗА НЕДОНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ВНУТРИУТРОБНАЯ ЗАДЕРЖКА РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Недонашивание беременности встречается в 6% случаев. В последние годы частота преждевременных родов имеет тенденцию к увеличению. В 70-е годы частота недонашивания составляла 3,5% (Н. С. Бакшеев, 1972). В 80-е годы она составляла 4%, в 90-е - 5 и сейчас достигает 6% (Teichmann A. T., 1987; Василенко Л. В. и соавт., 1999).

Преждевременные роды сопровождаются высокой перинатальной смертностью. Половина мертворожденных обусловлена недонашиванием беременности. По нашим данным, в Саратовской области (1998) ранняя неонатальная смертность в 69% случаев была обусловлена недонашиванием беременности. Среди недоношенных детей в первые годы жизни 4,5% страдают органической патологией мозга. Это детские церебральные параличи, олигофрения, невриты слуховых нервов с полной потерей слуха. Эти осложнения обратно пропорциональны сроку гестации, при котором наступили роды. Высока заболеваемость недоношенных детей в первые годы жизни. По нашим данным (Василенко Л. В., 1981), недоношенные дети чаще болеют до 9-летнего возраста, чем их сверстники, родившиеся при доношенной беременности. Весь этот комплекс неблагоприятных осложнений определяется внутриутробным поражением недоношенного плода. Высокий процент плодов при недоношенной беременности испытывает внутриутробную гипоксию и ЗВУР. Эта патология приводит к поражению ЦНС плода, новорожденного и имеет неблагоприятные последствия для ребенка в последующие годы жизни. Многие педиатры считают, что недоношенные дети "догоняют" своих доношенных сверстников только к трехлетнему возрасту жизни в физическом и психологическом развитии. Недонашивание беременности полиэтиологично. Одна причина может индуцировать другую, и тогда комплекс осложнений может вызвать досрочное прерывание беременности. До настоящего времени нет единой классификации невынашивания беременности, которая бы полностью отражала разнообразие причин досрочного прерывания беременности. Это объясняется многогранностью причин этой патологии, трудностью сведения их в

единую систему. Мы пользуемся классификацией, которая в некоторых деталях отличается от классификации, предложенной С. М. Беккером (1975).

Причины невынашивания беременности:

- социально-бытовые факторы;
- нейроэндокринные;
- генетические;
- воспалительные заболевания женских половых органов;
- иммунологические нарушения;
- аномалии развития гениталий;
- истмико-цервикальная недостаточность;
- опухоль матки;
- экстрагенитальная патология и акушерские осложнения;
- прочие причины невынашивания беременности;
- вредные производственные факторы;
- вредные привычки;
- травмы (Василенко Л. В. и соавт., 1999).

Эта классификация также не является исчерпывающей. В практической работе необходимо знать этиологические факторы невынашивания беременности в зависимости от срока ее прерывания, ибо причины и патогенез угрозы прерывания могут отличаться в зависимости от триместра беременности.

Мы не будем рассматривать подробно этиологические факторы невынашивания беременности. Однако считаем необходимым более подробно рассмотреть патогенез заболевания. Знание патогенеза позволит диагностировать угрозу прерывания беременности (УПБ) при доклинических ее проявлениях и начать патогенетическое лечение. Вполне понятно, что любая патология лучше поддается лечению, если ее терапия начата при доклинических проявлениях заболевания. Мы это убедительно показали на примере лечения гестозов.

Считаем необходимым заострить внимание акушеров на том, что этиология досрочного прерывания беременности не диагностируется в 50% случаев, несмотря на большие усилия врачей (Х. De Myulder, 1990). Поэтому необходимо попытаться детально раскрыть основные звенья патогенеза досрочного прерывания беременности независимо от причин, вызвавших эту патологию.

Признаю, что патогенетические механизмы на уровне обмена в клетке как и межклеточном пространстве, имеют много общего независимо от причин, которые их вызвали (Владимиров Ю. А. и соавт., 1972; Айламазян Э. К., 1991). Несмотря на разнообразие причин невынашивания, прерывание беременности реализуется во всех случаях через нарушение механизмов, которые обеспечивают нормальный эмбрио- и фетогенез.

Основные процессы клеточной жизнедеятельности, например, синтез белка, репликация ДНК, или окислительное фосфорилирование идут одинаково не только в клетках одного и того же организма, но и в клетках различных организмов, например, бактерий, простейших, человека. Очевидно, в основе повреждения, болезни и смерти лежат некоторые общие для всех клеток универсальные процессы субклеточной и клеточной патологии (Саркисов Д. С., Гуманов В. П., 1990). Повреждение мембран клеток и клеточных оргanelл - один из таких универсальных патологических процессов (Владимиров Ю. А. и соавт., 1972).

Среди причин нарушения структуры и функции мембран важная роль принадлежит нарушению процессов перекисного окисления мембранных фосфолипидов. Процессы ПОЛ постоянно протекают в клетках и разных мембранных структурах с небольшой скоростью (Владимиров Ю. А. и соавт., 1972).

При этой многогранности эффектов, которые вызывают продукты перекисного окисления в клетке, наиболее важно воздействие на проницаемость мембран. Не исключено, что перекисное окисление принимает участие в регуляции транспорта веществ через мембраны в неповрежденных клетках. Нарушение этого механизма, очевидно, и лежит в основе многих патологических процессов, в том числе и невынашивания беременности.

У женщин с УПБ наблюдается активация ПОЛ (Коханевич Е. В. и соавт., 1989; Михайленко Е. Т. и соавт., 1979). Она в значительной степени связана с нарушением аэробного окисления. Трикарбоновые кислоты являются антиоксидантами, поэтому при нарушении окисления в цикле Кребса активируется ПОЛ. Это приводит к изменению процессов энергообразования. Возникает патологический метаболизм у матери и плода, нарушается его жизнедеятельность, развивается внутриутробная гипоксия, а при длительном ее течении - ВЗРП (Степанковская Г. К. и соавт., 1981; 1988).

У беременных с угрозой прерывания нарушается углеводный обмен и кислотно-щелочное состояние. Развивается метаболический ацидоз, который принимает субкомпенсированный характер. Усиление ацидоза обусловлено изменением соотношения концентрации конечных продуктов анаэробного окисления - молочной и пировиноградной кислот. При этом концентрация лактата увеличивается, а уровень пирувата снижается. Повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) дает добавочный "надостаточный лактат". Одновременно снижается активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Это определяет роль аэробного метаболизма в обмене между матерью и плодом (Степанковская Г. К. и соавт., 1988). Таким образом, нарушение углеводного обмена и кислотно-основного состояния при УПБ снижает процессы энергообразования в биологических средах фетоплацентарного комплекса. Энергетический дефицит отражает гипоксическое состояние плода и способствует развитию УПБ.

Гипоксия при УПБ обусловлена нарушением ПОЛ, окислительного фосфорилирования. Она способствует действию оксигеназного пути утилизации кислорода в клетке. В результате этого образуются активные формы кислорода, что активирует ПОЛ в клетке. Активация свободнорадикального окисления приводит к увеличению синтеза простагландинов (ПГ), преимущественно группы F, тромбосанов. Это, в свою очередь, усиливает агрегацию тромбоцитов, эритроцитов, вызывает вазоконстрикцию периферических сосудов, приводит к нарушению микроциркуляции. Спазм сосудов может вызвать местную ишемию, которая, в свою очередь, способствует интенсификации ПОЛ.

Нарушение микроциркуляции - одна из основных причин развития фетоплацентарной недостаточности, которая часто приводит к прерыванию беременности (Мозжухина Л. А. и соавт., 1985; Назаренко Л. Г., 1993).

При УПБ нами изучены обмен липидов, их перекисное окисление, антиоксидантная защита, показатели иммунной системы, функция симпатоадреналовой системы (САС) (Михайленко Е. Т. и соавт., 1989; 1990; 1991; Лунгол В. Н. и соавт., 1991; Лунгол В. Н., 1985; Василенко Л. В., 1993; Зимина И. Л., 1996; Василенко Л. В. и соавт., 1999).

Мы изучили некоторые показатели липидного обмена, оксидантной, антиоксидантной и иммунной систем у 97 беременных с угрозой недонашивания (I-я группа) и у 40 женщины контрольной группы, которые по возрасту, паритету родов, экстрагенитальным и акушерским осложнениям, кроме угрозы преждевременных родов, соответствовали женщинам I-й группы (табл. 1).

Показатели обмена липидов, перекисного их окисления, антиоксидантной защиты и иммунной системы у беременных с угрозой недонашивания неизвестной этиологии и у женщин контрольной группы

Показатели обмена	1-я группа -97 чел.	Контрольная группа - 40 чел.	p менее
Холестерин, ммоль/л	6,6 ± 0,3	6,0 ± 0,1	0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,2 ± 0,1	2,3 ± 0,1	
В-липопротеиды, ед.	64,0 ± 1,7	65,3 ± 3,0	
Фосфолипиды, ммоль/л	3,5 ± 0,1	3,4 ± 0,4	
НЭЖК, мекв/л	591,1 ± 25,6	757,5 ± 51,5	0,02
ОРЭ, ед. опт. пл.	0,068 ± 0,002	0,018 ± 0,001	0,001
ПРЭ, %	7,7 ± 0,3	6,6 ± 0,3	0,02
МДА, нмоль/мл	0,13 ± 0,006	0,12 ± 0,006	
АОА сыворотки крови, ед. опт. пл.	1,7 ± 0,077	1,7 ± 0,07	
ЦРП, мг/л	48,5 ± 1,9	41,3 ± 1,6	0,02
IgG, МЕ/мл	121,4 ± 3,9	137,4 ± 1,7	0,05
IgA, МЕ/мл	116,8 ± 8,9	115,6 ± 4,3	
IgM, МЕ/мл	169,0 ± 10,0	158,5 ± 6,6	
Т-лимфоциты, %	60,2 ± 3,2	64,6 ± 3,6	
Т-хелперы, %	34,8 ± 2,8	33,5 ± 2,0	
Т-супрессоры, %	25,4 ± 2,0	31,1 ± 2,0	0,05

Данные таблицы свидетельствуют о том, что у беременных с угрозой недонашивания по сравнению с контролем наблюдается гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, снижение уровня НЭЖК, резистентности эритроцитов, компенсаторный рост уровня ЦРП. Развивается относительный иммунодефицит, характеризующийся снижением числа Т-супрессоров, концентрации IgG.

Учитывая, что аналогичные изменения наблюдались и у женщин с гестозами, следует считать эти сдвиги неспецифическими. По нашим наблюдениям, они бывают у беременных с гестозами, с угрозой прерывания беременности и у женщин с экстрагенитальной патологией.

Вполне понятно, что у женщин с УПБ, независимо от причин заболевания, наблюдаются активация ИОЛ, нарушения микроциркуляции, аэробного окисления, развитие метаболического ацидоза, активация эндогенного синтеза ПГ. Развиваются плацентарная недостаточность, гипоксия, ВЗРП (Лебедеко В. С., 1988; Jonsales X. et al., 1988).

Наши данные указывают на развитие относительного иммунодефицита при УПБ. Ученых давно интересует иммунная концепция патогенеза УПБ. В ее основе лежит представление о прерывании беременности как об иммунологическом конфликте и реакции отторжения материнским организмом фетоплацентарного комплекса (реакция "хозяин против трансплантата"). Исследованиями доказано, что иммунологические нарушения играют большую роль в генезе идиопатического прерывания беременности, частота которого остается стабильно высокой (Аничкова С. И. и соавт., 1987; Васильева И. А. и соавт., 1987; Винницкий О. М. и соавт., 1987; Кулаков В. И. и соавт., 1987).

При УПБ в иммунном статусе выявлена функциональная недостаточность Т-супрессоров Т-лимфоцитов. Известно, что при относительной антигенной идентичности

мужа и жены стимуляция супрессорных механизмов не достигает нужной величины, тогда как в условиях выраженных антигенных расхождений супругов возникает эффект функционального ослабления. Таким образом, иммунный гомеостаз во время беременности проявляется адаптивной нормой антигенных различий между супругами, существенное отклонение от которых как в одну, так и в другую сторону, может вызвать срыв компенсации защитных факторов и привести к активации эффекторных иммунологических реакций.

Гибель плодного яйца и прерывание беременности связывают с нарушением маточно-плацентарного кровотока. Это обусловлено повреждающим действием на плаценту иммунных компонентов антиген-антитело, клеточных и гуморальных цитотоксических реакций.

Под влиянием перечисленных иммунных процессов, как известно, в значительном количестве выделяются биологически активные вещества - простагландины, гистамин, кинин. Они стимулируют сократительную деятельность матки, являются медиаторами воспалительных реакций и способствуют уменьшению продукции гормонов плацентарного происхождения как белковых, так и стероидных. Это усиливает патологический процесс и, в свою очередь, приводит к спонтанному прерыванию беременности.

Недостаточность иммуносупрессорных механизмов при угрозе прерывания беременности отражает иммунодефицитное состояние беременной. Во время беременности поддерживается на должном уровне состояние иммуносупрессии, которое обеспечивается клеточными, гуморальными, гормональными факторами. Все это способствует нормальному течению беременности. Акушерская и экстрагенитальная патология определенным образом нарушает функцию иммунобиологической системы. Возрастают антигенная нагрузка, защитная реакция, что сопровождается передифференцированием столбовых клеток по лимфоидному и миелоидному пути с начальным угнетением эритроцитарного роста. Клинически это проявляется снижением количества эритроцитов и гемоглобина крови. Развитие анемии свидетельствует об увеличенной иммунологической нагрузке на организм и служит начальным симптомом иммунологического конфликта. При этом возможна инициация начальных этапов иммунного ответа, которая может проявляться нарушением физиологической для беременности иммуносупрессии. Развивается гипоксия плода (Джаббарова Ю. К., 1980).

Мы выявили (Василенко Л. В. и соавт., 1991; 1993) высокую корреляцию осмотической резистентности эритроцитов с основными показателями иммунной, оксидантной, антиоксидантной систем и обмена липидов. Это свидетельствует о том, что активация ПОЛ, возможно, обусловлена именно предыдущими изменениями в иммунологической системе. Дальнейшее развитие иммунобиологического конфликта между матерью и плодом приводит к последующему усилению процессов ПОЛ со всеми вытекающими последствиями. Прежде всего развивается гипоксия плода, а при длительном ее течении - ВЗРП, могут возникнуть УПБ, гестоз.

Невынашивание беременности часто встречается у женщин с отягощенным акушерским анамнезом, экстрагенитальной патологией, гинекологическими заболеваниями до и во время беременности. Воспалительные заболевания гениталий могут вызвать хориоамнионит, что часто приводит к преждевременному разрыву плодных оболочек, досрочному прерыванию беременности (Dodson M. J. et al., 1988; Lopes Bernal A. et al., 1987). Флора, которая высевается при бактериологическом исследовании содержимого цервикального канала у беременных и рожениц, играет большую роль в развитии внутриматочной инфекции (Катранушкова И. и соавт., 1984). Микроорганизмы продуцируют фосфолипазу A_2 , которая принимает участие в

механизме начала родов. Это связано с освобождением арахидоновой кислоты и эндогенным синтезом ПГ (Roero P. et al., 1989; Martius J., 1989; Takahasi R. et al., 1988).

При хронических воспалительных заболеваниях гениталий снижается эстрогенная активность яичников при достаточной, как правило, гонадотропной функции гипофиза. Наблюдается недостаточность желтого тела, нарушаются процессы овуляции (Китаев Е. М., 1982). Причиной таких нарушений являются нарушения кровообращения в придатках матки, а также дистрофические изменения нервных окончаний. Это приводит к снижению способности яичников реагировать на действие гонадотропных гормонов (Боляжина В. И. и соавт., 1990). У женщин с хроническими сальпингоофоритами снижается функция яичников, наблюдается дисфункция в соотношении половых и гонадотропных гормонов (Иванюта Л. И. и соавт., 1985). Весь этот комплекс нарушений может привести к бесплодию, невынашиванию беременности, гипоксии плода.

Таким образом, в патогенезе невынашивания, а вместе с этим и гипоксии плода, имеют место нарушения обмена липидов, функции оксидантной, антиоксидантной, иммунной систем, эндогенного синтеза ПГ. При этом большую роль играют воспалительные процессы гениталий и экстрагенитальной локализации. Они приводят к дисбалансу эндогенного синтеза ПГ, расстройству обмена половых гормонов, что в свою очередь, нарушает микроциркуляцию, приводит к внутриутробной гипоксии плода, инициирует угрозу прерывания беременности.

Знание основных звеньев патогенеза УПБ необходимо для доклинической и ранней диагностики этого осложнения, для проведения своевременного патогенетического лечения.

2.1. ДИАГНОСТИКА УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Выявление причины невынашивания беременности должно проводиться еще до беременности. Причина невынашивания устанавливается на основании анамнеза, клиники, результатов дополнительных методов обследования. Определяется морфограмма, используются тесты функциональной диагностики, гистеросальпингография, УЗИ, бактериологическое и вирусологическое обследования выделений цервикального канала с установлением чувствительности микрофлоры к антибиотикам. Необходимо исключить хроническую инфекцию: хламидиоз, токсоплазмоз, цитомегаловирусную инфекцию. Лечение проводят при клинических проявлениях заболевания. Выявление микроорганизма или вируса не является показанием к лечению, если клинических проявлений заболевания нет.

Определяются группа крови и резус супругов. У женщин с привычным невынашиванием беременности в ранних сроках, отягощенным акушерским анамнезом, рожавших детей с пороками развития или мертвых, проводится медико-генетическое консультирование. Определяется спермограмма мужа.

Невынашивание беременности встречается чаще у женщин моложе 18 и старше 30 лет. При наличии в анамнезе одних родов частота самопроизвольных выкидышей составляет 4,3%, при двух и более родах - 20,6% (Berle P., 1988), что свидетельствует о значительном влиянии количества родов на частоту невынашивания беременности.

При дефиците массы у женщины часто наблюдается невынашивание беременности. Так, преждевременные роды у женщин ростом до 155 см были зарегистрированы почти в 3 раза чаще, чем у беременных ростом 166 см и выше (соответственно 13,4 и 5%). Пользуясь ростом и весами, не прибегая к сложным методам обследования, можно составить группу риска женщин, у которых с большой вероятностью может развиваться невынашивание беременности (Степанова Р. Н. и соавт., 1990; Papiernik E., 1989).

Избыточная масса тела женщины также способствует невынашиванию беременности, что и наблюдается у каждой четвертой беременной с ожирением. Ожирение часто обусловлено дислипидной патологией, эндокринными нарушениями, алиментарно-конституциональными факторами. Частота ожирения достигает 20-40%. Среди беременных

ожирение встречается у 15,1-26,9% женщин. Беременность и роды часто протекают с осложнениями у женщин с ожирением 2-й ст. и более, то есть когда избышек массы тела беременной составляет 30% и более. У беременных с ожирением 1-й ст. течение беременности и родов мало чем отличается от родов у беременных с физиологической массой тела.

При выраженном ожирении часто встречается вегетососудистая дистония по гипертоническому типу, варикоз вен нижних конечностей, заболевания печени и желудочно-кишечного тракта, нарушение полового созревания. Частота раннего гестоза возрастает в два раза по сравнению с беременными с условно нормальной массой тела. Часто встречаются самопроизвольные аборты, замершая беременность. Частота гестозов достигает 24-78,9%. Перенашивание беременности увеличивается в 2-3 раза.

У женщин с невынашиванием беременности задержка полового созревания колеблется от 24,2 до 30,2% (Михайленко Е. Т. и соавт., 1994; Петербургская В. Ф., 1993). Частота самопроизвольных абортов в анамнезе составляет 12,2 - 25,5%, патологических родов - 36,8 - 53,8% (Михайленко Е. Т. и соавт., 1994; Lapple M., 1989; Regan L. et al., 1989).

Наличие у женщин в анамнезе даже одного медицинского аборта обуславливает большую частоту осложнений беременности, родов и послеродового периода. Это кровотечения во время беременности (25%), угроза невынашивания (17%), гестозы (30%), заболевания почек (26,4%). У женщин, не имевших искусственного прерывания беременности, названные осложнения встречались соответственно в 4,1; 3,2; 1,7 и в 6,4 раза реже (Kransodebski J. et al., 1989). По нашим данным (1993), у каждой четвертой женщины с УПБ в анамнезе имели место самопроизвольные аборты.

Медицинские аборты и самопроизвольные выкидыши способствуют развитию воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщины. Это приводит к росту случаев невынашивания беременности (Демченко О. Б., 1990). Так, бактериальный вагиноз приводит к развитию хориоамнионита и беременность в 15-20% случаев заканчивается преждевременными родами (Martius J. et al., 1990). При воспалительных заболеваниях гениталий частота невынашивания беременности может составлять от 6,3 до 28% случаев (Шевнюк М. В. и соавт., 1991). По нашим данным (1994), частота преждевременных родов у женщин, которые перенесли воспалительные заболевания гениталий, составила 24%. При доношенной беременности частота восходящего инфицирования составила 1%, при преждевременных родах - 5% и более (Kunzel W., 1989). По нашим наблюдениям, инфицирование родовых путей при угрозе недонашивания возрастало в сравнении с контролем в 4 раза и составило 16%.

Экстрагенитальная патология способствует развитию УПБ. Среди экстрагенитальной патологии часто наблюдаются воспалительные заболевания мочевыводящих путей (Duagaard O. et al., 1988). Независимо от того, сопровождается ли инфицирование клинически выраженными симптомами, протекает субклинически или бессимптомно - во всех случаях увеличивается частота досрочного прерывания беременности. Поэтому даже бессимптомную бактериурию необходимо лечить. Это дает положительные результаты. Этих женщин необходимо включать в группу риска по невынашиванию беременности (Ledger W. J., 1989). По нашим наблюдениям (1993; 1996), женщин с невынашиванием беременности в анамнезе характеризовал высокий инфекционный индекс за счет повышенной частоты заболеваний детскими инфекциями. Из других экстрагенитальных заболеваний у женщин с УПБ обращает на себя внимание повышенная частота аппендицита, ангины с оперативным их лечением. По нашим данным (1996), их частота колебалась в пределах от 15 до 39,1%.

У женщин с невынашиванием беременности анамнез часто был отягощен патологическими родами. Последние имели место у 35,7 - 53,8% женщин с УПБ (Василенко Л. В., 1993; Lapple M., 1989).

Таким образом, если у беременных анамнез отягощен задержкой полового созревания, самопроизвольными и искусственными абортами, патологическими родами, аппендицитом, тонзиллитом, детскими инфекционными заболеваниями,

воспалительными процессами внутренних половых органов и воспалениями экстрагенитальной локализации. необходимо в первую очередь думать о возможности невынашивания беременности.

Воспалительные заболевания гениталий, экстрагенитальная патология могут способствовать нарушению гормональной функции яичников, что часто приводит к бесплодию, а во время беременности - к досрочному ее прерыванию. В таком случае ценную информацию о гормональной функции яичников предоставляет кольпоцитологическая диагностика. При обследовании с помощью тестов функциональной диагностики выявляют однофазные менструальные циклы, недостаточность лютеиновой фазы, или андрогенный тип мазка, что свидетельствует о гиперандрогении. В таком случае прибегают к определению уровня экскреции 17-кетостероидов и дегидроэпандростерона в суточном количестве мочи. При выявлении высокого уровня кетостероидов проводят дексаметазоновую пробу, которая позволяет дифференцировать тип гиперпродукции андрогенов.

С учетом тестов функциональной диагностики проводят гормональное обследование. Определяют эстрогены, прогестерон, ФСГ, ЛГ. Как правило, в клинике невынашивания грубых повреждений гормонального статуса не бывает.

Обязательно у беременных определяются группа крови и резус-фактор. Невынашивание беременности и гестозы чаще встречается у женщин с группой крови А(II). Это объясняется широким спектром антигенного состава этой группы.

У беременных с неясным генезом невынашивания, с нормальными гормональными показателями проводится иммунологическое обследование. При этом определяются Т- и В-системы лимфоцитов, количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций, уровень иммуноглобулинов G, А, М, Е. Для женщин группы риска по невынашиванию беременности характерен относительный иммунодефицит.

Если есть подозрение на недостаточность запирающей функции шейки матки, то проводят гистеросальпингографию. Дилатация цервикального канала на 5 мм и более говорит о недостаточности шейки матки.

Риск досрочного прерывания беременности возрастает на 60% у тех женщин, которые мало прибавляют в массе тела - менее 0,27 кг/нед. после 20 нед беременности. Физиологическим ростом массы во время беременности в указанном сроке считается 0,27-0,52 кг/нед. У женщин с небольшим увеличением массы тела преждевременные роды отмечены в 2 раза чаще в сравнении с теми, у которых прибавка массы тела была физиологической (Abrams V. et al., 1989). На повышенный риск развития преждевременных родов у женщин с недостаточной массой тела, низким ее приростом во время беременности указывают В. Frentzen et al. (1987).

При воспалительных заболеваниях экстрагенитальной и генитальной локализации необходимо определять С-реактивный протеин сыворотки крови. Обнаружение С-реактивного протеина дает возможность выявить латентно протекающие воспалительные заболевания у беременных и провести соответствующее лечение (Sammi H. et al., 1989; Dodds W. J. et al., 1987).

По нашим данным (1996), экстрагенитальная патология во время беременности у женщин с невынашиванием встречается часто. Так, гипохромная анемия выявлена у 16 - 23,2% беременных с угрозой прерывания. При этом всегда снижается гематокрит. Е. Lieberman et al. (1988) выявили, что низкий риск наступления преждевременных родов наблюдается у женщин, у которых показатели гематокрита колебались в пределах от 41 до 44%. Достоверное увеличение недонашивания беременности отмечено при гематокрите 38% и менее. При гематокрите 37% риск преждевременных родов увеличивается в 2 раза в сравнении с теми женщинами, у которых гематокрит был равным 41-44%. Регрессивный анализ показал, что снижение гематокрита на один порядок вызывает увеличение риска наступления преждевременных родов на 24%. снижение на 5 единиц - увеличивает риск невынашивания в три раза. По нашим наблюдениям, у женщин с угрозой прерывания беременности гематокрит составлял $35 \pm 0,4\%$. После лечения показатели гематокрита

приблизались к таковым в контрольной группе. Их нормализация совпадала с выраженным клиническим эффектом лечения УПБ.

Ранняя комплексная диагностика УПБ возможна на основе определения у беременных состояния иммунной системы, метаболизма эстрогенов, гестагенов, андрогенов, хорионинина, плацентарного лактогена и других гормонов и белков беременности, которые синтезируются фетоплацентарным комплексом. Однако изучение гормонов и белков беременности на практике почти недоступно для широкого круга акушеров.

Для диагностики угрозы прерывания беременности широко используют ультразвуковое обследование. Кроме этого, во втором и третьем триместрах проводят тонусографию и гистерографию, определяют состояние внутриутробного плода, изучая его биофизический профиль.

Даже незначительные изменения в организме происходят с метаболическими нарушениями. Ранние этапы развития патологических процессов локализуются на уровне мембранных структур клетки (Сидельникова В. М. и соавт., 1990).

У 156 беременных группы риска по невынашиванию нами изучены показатели ПОЛ, антиоксидантной защиты, обмена липидов и состояния иммунной системы. В первом триместре беременности по сравнению с контролем выявлены гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, уменьшение уровня НЭЖК. Выявлена активация ПОЛ, проявляющаяся снижением резистентности эритроцитов, увеличением уровня МДА сыворотки крови, церулоплазмину. Наблюдался относительный иммунодефицит, характеризующийся уменьшением числа Т-лимфоцитов, Т-супрессоров, концентрации IgG.

Через 2-3 недели после выявления указанных биохимических и иммунных отклонений при УЗИ выявлен гипертонус миометрия 1-2-й ст. выраженности. Клинических симптомов УПБ не было. Шейка матки была не изменена. Такое состояние мы определили как доклиническую угрозу прерывания беременности при соответствующем сроке гестации.

Следует подчеркнуть, что указанные биохимические и иммунные нарушения у беременных не являются патогномичными для УПБ. Они однотипны и выявляются при УПБ, гестозе, экстрагенитальной патологии. Поэтому для доклинической диагностики УПБ необходим хотя бы один доступный симптом, характерный для угрозы невынашивания беременности. Таким симптомом, по нашему мнению, является гипертонус миометрия 1-2-й ст., определяемый УЗИ. При гипертоносе миометрия 3-й ст. всегда есть клиника угрозы прерывания беременности. По нашим наблюдениям, изменение биохимических и иммунных показателей наблюдалось за 2-3 недели до появления ультразвуковых маркеров УПБ.

Учитывая то, что ОРЭ с основными биохимическими и показателями иммунного статуса имеет высокую корреляцию ($r > 0,7$), в практической работе можно определить лишь показатель резистентности эритроцитов. При его снижении в 2 раза и более по сравнению с исходным (в 1-ом триместре при взятии на учет по беременности) необходимо беременную обследовать более детально. При выявлении гипертоноса миометрия 1-2-й ст. тяжести диагноз доклинической угрозы прерывания беременности неоспорим, если отсутствуют клинические симптомы прерывания беременности.

Кроме гипертоноса миометрия, определяемого УЗИ, есть и другие ультразвуковые симптомы угрозы прерывания беременности. Это - укорочение шейки матки до 300 мм, открытие шейки матки до 10 мм и больше, толщина передней стенки нижнего сегмента матки менее 6 мм, пролабирование плодного пузыря (Кунчев Р. и соавт., 1987). Все эти симптомы УПБ клинически выражены и относятся к поздней диагностике. М. В. Хитров и соавт. (1990) УЗИ выявляли повышенную сократительную активность миометрия при отсутствии структурных изменений шейки матки и ее нижних отделов. Данные этих авторов совпадают с нашими наблюдениями и открывают возможность доклинической диагностики УПБ. Если наряду с этим выявляют укорочение цервикального канала до 12 мм, его дилатацию до 8-12 мм, утолщение нижнего сегмента матки до 3-4 мм и при этом положение головки отвечает малому сегменту во входе в малый таз, то такие изменения необходимо трактовать как клинически выраженную УПБ, даже если у беременной нет

субъективных жалоб. Эти данные совпадают с результатами исследования Р. Кунчева и соавт. (1987).

В литературе имеются сообщения о возможности доклинической диагностики УПБ. Так, Т. Ю. Пестрикова и соавт. (1990) считают, что увеличение в сыворотке крови беременной гидроперекисей и снижение ЛОА сыворотки крови без клинических проявлений угрозы невынашивания могут быть прогностическими показателями в доклинической диагностике невынашивания беременности. Такие изменения отмечаются у женщин за 5-6 недель до появления клиники УПБ. Определение показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты у беременных позволяет проводить организационные и лечебно-профилактические мероприятия, которые приведут к снижению частоты невынашивания беременности.

Доклиническая диагностика УПБ возможна на основании динамоутеро-графической записи сократительной деятельности матки (Дадамова Л. П., 1991). Для прогнозирования преждевременных родов использовали мониторинг сокращений матки. Разработаны конкретные показатели, которые свидетельствуют о возможности развития преждевременных родов. Это три и более сокращений матки за 30 минут (Meier A. et al., 1987), или шесть и более сокращений за 1 час (Main D. M. et al., 1988). D. M. Main et al. (1988) считают, что чувствительность этого метода составляет 75%. Эффективность диагностики можно повысить за счет комплексного использования биохимических, иммунологических исследований, мониторинга матки и УЗИ. На основании обобщения полученных нами данных (1999), разработана диагностическая таблица как критерий комплексной диагностики доклинической и клинически выраженной УПБ (табл. 2). Эта таблица включает данные анамнеза, частоту воспалительных заболеваний гениталий, некоторые биохимические и иммунные показатели крови.

Таблица 2

Диагностика угрозы невынашивания беременности

Симптомы	Не осложненная угрозой прерывания беременность	Доклиническая УПБ	Клинически выраженная УПБ
Задержка полового созревания, (в %)	5,0 ± 3,7	24,2 ± 6,5	30,2 ± 7,0
Инфекционный индекс (1:100)	205	228	244
Воспалительные заболевания гениталий, (%)	6,0 ± 4,1	30,3 ± 7,9	40,0 ± 7,0
Частота самопроизвольных выкидышей, (%)	-	25,0 ± 6,6	33,0 ± 6,5
Массо-ростовой коэффициент, (кг/м)	37,5 ± 0,4	44,9 ± 0,3	44,5 ± 0,3
С-реактивный белок	-	±	±
Обсемененность родовых путей микрофлорой, (%)	4,0 ± 1,9	16,0 ± 2,9	18,9 ± 5,2
Гематокрит	0,39 ± 0,004	0,37 ± 0,005	0,35 ± 0,004
Холестерин крови, ммоль/л	4,6 ± 0,5	5,8 ± 0,2	6,6 ± 0,3
НЭЖК, мекв/л	670,0 ± 23,9	583,3 ± 16,0	545,0 ± 23,0
ОРЭ, ед. опт. пл.	0,013 ± 0,03	0,053 ± 0,004	0,09 ± 0,01
ПРЭ, %	5,8 ± 0,1	5,9 ± 0,1	7,5 ± 0,4
ЦРП, мг/л	43,5 ± 2,6	52,0 ± 2,2	53,0 ± 1,7
Число Т-супрессоров, %	31,1 ± 1,0	27,7 ± 1,0	21,4 ± 1,5
Концентрация IgG, МЕ/мл	146,7 ± 7,0	128,3 ± 1,4	118,3 ± 2,1

Данные УЗИ, биохимических и иммунных показателей позволяют установить диагноз доклинической УПБ при соответствующем сроке гестации и начать превентивное лечение.

Данные УЗ-сканирования у женщины при постановке диагноза угрозы невынашивания беременности

Симптомы	Не осложненная УПБ	Доклиническая УПБ	Клинически выраженная УПБ
Гипертонус миометрия 1-й ст	-	+	+
Гипертонус миометрия 2-й ст	-	+	+
Гипертонус миометрия 3-й ст	-	-	+
Укорочение шейки матки	-	-	+
Открытие шейки матки	-	-	+
Пролапс плодного пузыря	-	-	+
Ретроплацентарная гематома	-	±	±
Низкое расположение предлежащей части по отношению ко входу в малый таз	-	-	+
Низкая плацентация	-	-	±
Маловодие	-	±	±
Многоводие	-	±	±

Приведенные данные отражают главные диагностические критерии доклинической и клинически выраженной угрозы прерывания беременности.

2.2. ЛЕЧЕНИЕ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

По нашим данным (Василенко Л. В., Перепелица С. Е.), доклиническая диагностика и лечение УПБ в 5 раз эффективнее по предупреждению преждевременных родов, нежели лечение невынашивания беременности при клинически выраженных симптомах заболевания.

При УПБ независимо от причины, которая ее вызвала, как уже сказано, наблюдаются нарушения в обмене липидов, активация их перекисного окисления, угнетение окислительного фосфорилирования, дезорганизация эндогенного синтеза ПГ с преобладанием синтеза ПГ группы F, тромбосанов, нарушения функции иммунной системы. Эти изменения приводят к нарушению микроциркуляции, гипоксии плода и способствуют досрочному спонтанному прерыванию беременности. Исходя из такой концепции патогенеза прерывания беременности, мы предложили лечебный комплекс, направленный на нормализацию процессов ПОЛ, стимуляцию окислительного фосфорилирования, эндогенного синтеза ПГ преимущественно группы E, простаглицлина, препаратов, которые нормализуют процессы микроциркуляции.

Лечебный комплекс имел в составе антиоксиданты (витамины E и A), стимуляторы процессов карбоксилирования (гидрокарбонат натрия, сернокислые соли магния, цинка и меди), эндогенного синтеза ПГ (линетол), препарат, улучшающий процессы микроциркуляции и являющийся одновременно антиоксидантом (никотиновая кислота).

Магния сульфат широко используется в акушерстве при лечении УПБ как монотерапия. Мы использовали сульфат магния в комплексном лечении. Учитывая большую роль сульфата магния в лечении многих заболеваний (гестоз, УПБ и др.), мы напомним об основных механизмах воздействия этого препарата.

Магний во внеклеточном пространстве уменьшает транспорт кальция в клетки; улучшает поглощение кальция саркоплазматическим ретикуломом; активирует

аденилатциклазу. Дефицит магния вызывает у беременных повышение возбудимости клеток миомеритрия.

Для профилактики преждевременных родов необходимо сульфат магния назначать в физиологических дозировках через рот. Это снижает частоту преждевременных родов в 2 раза (Le Bouedec J. et al., 1989). Сульфат магния является одним из активных регуляторов водно-солевого баланса, который нарушается у женщин с УГБ (Wischnik A. et al., 1990). Магний принимает участие во всех процессах гомеостаза: регулирует углеводный и белковый обмен, синтез высокоэргических соединений, транспорт ионов натрия и калия, активирует многие ферменты, повышает мембранный потенциал, подавляет агрегацию тромбоцитов, стабилизирует фибриноген, активирует фибринолиз и др. Магний активирует гексокиназу, фруктокиназу, гиалуронидазу. Дефицит магния снижает интенсивность обмена в митохондриях, синтез фосфолипидов, тормозит реакции окислительного фосфорилирования.

Использование магния по 5 ммоль/сут на протяжении всей беременности уменьшает частоту невынашивания до 8,3%, гестозов - до 3,7%. При этом дети с массой тела меньше десятого перцентиля родились в 8,3% случаев. В контрольной группе указанные осложнения наблюдались чаще соответственно очередности в 13,6, 5,6 и 14,9% родов. Заместительная терапия препаратами магния снижает частоту невынашивания беременности, гестоза, гипотрофии плода.

Цинк ($ZnSO_4$) играет важную роль в жизнеобеспечении организма. Цинк морфофункционально связан с ферментами. Выделено 24 цинкзависимых фермента. Цинк обеспечивает течение более 50 биохимических реакций, которые принимают участие практически во всех видах обмена, включая обмен нуклеиновых кислот и белка (Adenizi F. A., 1987). Цинк необходим для нормального течения процессов роста и развития. Во время беременности потребность в нем возрастает, что может привести к недостаточности цинка в организме матери, которая имеет такое же значение, как недостаточность желез внутренней секреции (Prasad A., 1985). Недостаточность цинка может привести к внутриутробной гипоксии, гибели плода, выкидышу, врожденным порокам развития со стороны ЦНС и скелета, к снижению массы мозга у плода, внутриутробной гипотрофии, антибактериальной активности околоплодных вод, нарушению родовой деятельности (Hambridge K. H. et al., 1983; Hurley L. S., 1981; Sandstead H. H. et al., 1978).

В связи с ростом и развитием плода потребность в цинке возрастает до 375 мг. Если исходить из обычной прибавки массы тела во время беременности 12 кг и средней концентрации цинка в тканях человека до 30 мг/кг, то за сутки в организме беременной должно задерживаться от 0,6 до 1,5 мг цинка (James S., 1982; Prasad A., 1979; Swanson C. A. et al., 1987). Считают, что цинк в рационе беременной должен составлять 20 мг/сут.

Уровень цинка в плазме крови по мере развития беременности прогрессивно снижается и составляет к моменту родов в среднем 2/3 от начального уровня и не зависит от массы тела женщины, числа беременностей в анамнезе и пола плода (Карлинский М. В., 1989; Dreosti T. E. et al., 1982). Уровень цинка в плазме снижается при гестозах, переношенной беременности, угрозе невынашивания, вагинитах (James S., 1982; Lazebnic N. et al., 1988).

При рождении детей с гипотрофией концентрация цинка в крови матери достоверно снижена (Jepsen I. J., 1987). У матерей детей с врожденной гипотрофией концентрация цинка в лейкоцитах меньше, чем у женщин, родивших детей с нормальной массой тела (Simmer K. et al., 1985). Внутриутробная гипоксия плода, в свою очередь, способствует невынашиванию беременности.

Антибактериальная активность околоплодных вод прямо коррелирует с концентрацией цинка в ней (Scende T. M. et al., 1984). Инфицирование родовых путей, общеизвестно, способствует невынашиванию беременности.

Важную роль в гомеостазе беременных играет медь. Дефицит последней отрицательно влияет на развитие беременности (Князев Ю. А. и соавт., 1991). Известно, что небольшие дозы сульфата меди усиливают синтез белка и поэтому являются эффективными для стимуляции эритропоэза.

Большой лечебный эффект при УПБ дают препараты, которые стимулируют эндогенный синтез ПГ. Они нормализуют окислительные процессы и, в первую очередь, обмен липидов, их перекисное окисление, иммунные реакции, улучшают микроциркуляцию за счет эндогенного синтеза преимущественно ПГ группы Е, простагландина.

Остановимся на взаимодействии ПГ и иммунной системы. В последние годы появились сообщения о влиянии ПГ на иммунный ответ. Простагландины влияют на метаболизм клеток, связываясь с их рецепторами через аденилатциклазный механизм (Розен В. Б., 1980; Ninnemann J. L., 1984). В иммунной системе человека основными продуцентами ПГ являются моноциты и макрофаги. Моноциты, в отличие от макрофагов, продуцируют в большом количестве фоновый уровень ПГ группы Е и слабо отвечают на стимуляцию (Kunzel S. L. et al., 1984).

При взаимодействии макрофаг-лимфоцит, необходимом для развития иммунного ответа, макрофаги являются продуцентами ПГЕ, а лимфоциты - клетками, которые отвечают на него (Tilden B. et al., 1984).

Доказано, что ПГЕ блокирует фагоцитоз, хемотаксис, освобождение свободных радикалов кислорода макрофагами и нейтрофилами (Kunkel S. L. et al., 1984), дегрануляцию и агрегацию этих клеток (Ninnemann J. L., 1984), их цитотоксическую и цитолитическую активность. Под действием ПГЕ наблюдается также понижение экспрессии Е-рецепторов на Т-лимфоцитах (Zlatnic A. et al., 1985), торможение спонтанной и индуцированной пролиферации клеток в ответ на антигены и митогены клеточной цитотоксичности, активности природных киллеров, иммунной супрессии (Kaszubovskii P. A et al., 1982).

Доказано, что влияние ПГЕ на иммунный ответ обусловлено их действием на регуляторные лимфоциты. В культуре макрофагов спонтанно или под влиянием стимуляции продуцируются ПГЕ, а также интерлейкин, который является неспецифическим фактором пролиферации Т-хелперов, необходимых для формирования клеток эффекторного иммунного ответа.

ПГЕ воздействует на этот процесс негативно. По механизму обратной связи угнетаются выделение интерлейкина и интерлейкинзависимая пролиферация Т-хелперов (Goodwin J. S. et al., 1984).

Во время беременности отмечается наиболее высокая концентрация иммуносупрессивных гормонов - прогестерона, ХГ, которые сосредоточены в области фетоплацентарного барьера. Там же выявлены высокие концентрации ПГЕ. Прогестерон усиливает связывание ПГЕ рецепторами клеточных мембран. На иммунную систему гормоны и простагландины действуют синергично, взаимно усиливая иммуноподавляющее действие одного другим, тормозят реакцию бластной трансформации лимфоцитов, отторжение транспланта (Fujisaki S. et al., 1985). Установлено, что иммуноподавляющее действие ХГ также опосредовано ПГЕ (Riskettes R. et al., 1985).

Таким образом, активация эндогенного синтеза ПГ преимущественно фракции Е должна привести к лечебному эффекту при невынашивании беременности за счет нормализации процессов ПОЛ, иммуносупрессивного действия через иммунную систему.

Самым эффективным препаратом, стимулирующим преимущественный синтез ПГ группы Е, является эссенциале. Достаточно эффективен и имеет невысокую стоимость линетол, его лечебный эффект не вызывает сомнений.

Биохимические нарушения при угрозе невынашивания вызывают расстройство микроциркуляции. Как препарат, улучшающий процессы микроциркуляции, и одновременно как антиоксидант, мы применяли никотиновую кислоту.

Проведено лечение идеопатической доклинической угрозы прерывания беременности во втором триместре у 33 беременных предложенным нами методом (1-я группа). Контрольную группу составили 50 женщин с неосложненным течением беременности и родов. Вторую группу составили 94 женщины с идеопатической клинически выраженной УПБ. Лечение у них было общепринятым (Сидельникова В. М., 1986). Первая и вторая группы по возрасту, паритету родов, экстрагенитальным и акушерским осложнениям на момент лечения были сопоставимы. Лечение проводилось в аналогичные сроки гестации в течение 2-3 недель.

Основным критерием эффективности лечения, на наш взгляд, должен быть исход беременности со снижением частоты преждевременных родов, перинатальных осложнений у матери, уменьшением случаев гипотрофий новорожденного, постнатальных асфиксий, перинатальных поражений ЦНС у детей.

После лечения клинические симптомы УПБ в контрольной группе исчезли, а в первой группе их и не было. При ультразвуковом контроле в первой группе проявлений УПБ после лечения не было. Во второй группе повышенный тонус миометрия имел место у 60% беременных. У большинства женщин была укорочена шейка матки, у каждой четвертой - низкое расположение предлежащей части по отношению ко входу в малый таз.

После лечения изучены показатели обмена липидов, ПОЛ, антиоксидантная защита и показатели иммунной системы (табл. 4).

Таблица 4

Биохимические и иммунные показатели до и после лечения угрозы прерывания беременности во втором триместре у беременных первой и второй групп

Показатели обмена	Контрольная гр.-50 (неосложненная беременность и роды)	1-я гр. - 33. Доклиническая УПБ (до лечения)	1-я гр. (после лечения)	2-я гр.-94. Клинически выраженная УПБ (до лечения)	2-я гр. (после лечения)
Холестерин, ммоль/л	5,3 ± 0,2	5,8 ± 0,2	3,8 ± 0,2	6,4 ± 0,2	5,9 ± 0,2
		$p_{1-1} < 0,001$			
Триглицериды, ммоль/л	2,2 ± 0,5	2,0 ± 0,2	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,1
В-липопротеиды, ед.	52,6 ± 5,8	59,9 ± 1,9	61,2 ± 1,3	61,6 ± 4,0	59,5 ± 0,6
Фосфолипиды, ммоль/л	2,7 ± 0,6	3,3 ± 0,1	3,0 ± 0,1	3,7 ± 0,1	3,3 ± 0,1
		$p_{1-1} < 0,04$		$p_{2-2} < 0,02$	
НЭЖК, мекв/л	656,4 ± 17,8	627,7 ± 25,0	583 ± 15,0	566 ± 25,0	545 ± 23,0
		$p_{1-1} < 0,05$			
ОРЭ, ед. опт. пл.	0,016 ± 0,004	0,07 ± 0,007	0,05 ± 0,1	0,09 ± 0,07	0,05 ± 0,01
		$p_{1-1} < 0,04$		$p_{2-2} < 0,001$	
ПРЭ, %	4,6 ± 1,0	5,8 ± 0,1	4,9 ± 0,1	7,5 ± 0,4	5,6 ± 0,5
		$p_{1-1} < 0,001$		$p_{2-2} < 0,02$	
МДА, нмоль/л	0,09 ± 0,01	0,19 ± 0,01	0,1 ± 0,01	0,17 ± 0,01	0,15 ± 0,01
		$p_{1-1} < 0,001$		$p_{2-2} < 0,05$	
АОА сыворотки крови ед. опт. пл.	1,5 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,7 ± 0,1
ЦРП, мг/л	43,7 ± 1,6	53,9 ± 1,4	47,2 ± 1,1	53,2 ± 1,7	43,9 ± 1,6
		$p_{1-1} < 0,001$		$p_{2-2} < 0,001$	
Т-лимфоциты, %	56,4 ± 1,3	66,3 ± 2,0	67,2 ± 2,0	59,0 ± 1,7	64,6 ± 1,9
				$p_{2-2} < 0,03$	
Т-хелперы, %	29,8 ± 0,8	38,6 ± 1,5	36,5 ± 1,6	37,6 ± 0,5	40,5 ± 1,5
Т-супрессоры, %	26,6 ± 1,0	27,7 ± 1,0	30,7 ± 1,0	21,4 ± 1,5	24,1 ± 1,0
		$p_{1-1} < 0,04$			
IgG, МЕ/мл	141 ± 1,7	125,3 ± 1,4	136,5 ± 3,2	118,3 ± 2,1	127,1 ± 2,7
		$p_{1-1} < 0,001$		$p_{2-2} < 0,03$	
IgA, МЕ/мл	116,3 ± 9,0	129,2 ± 6,1	122,6 ± 3,4	115,3 ± 2,9	125,8 ± 1,3
				$p_{2-2} < 0,04$	
IgM, МЕ/мл	186,5 ± 4,9	135,7 ± 6,7	170,8 ± 8,5	165 ± 9,8	180,9 ± 8,1
		$p_{1-1} < 0,02$			

Из приведенной таблицы видно, что после лечения в первой группе беременных в значительной мере нормализовались показатели холестерина крови, НЭЖК, резистентности эритроцитов, малонового диальдегида, перулоплазматина, Т-супрессоров

T-лимфоцитов, уровень IgG. Во второй группе, где лечение было общепринятым, нормализация этих показателей была менее выраженной. Она не достигала соответствующих показателей в контрольной группе.

Таким образом, лечение доклинической УПБ дает выраженный эффект и нормализует нарушенные биохимические и иммунные показатели, изученные нами. Это свидетельствует о том, что нарушения в оксидантной, антиоксидантной и иммунной системах, в обмене липидов оказывают влияние на механизмы патогенеза преждевременного прерывания беременности. Метаболическая терапия, предложенная нами, дает выраженный нормализующий эффект при доклинической УПБ.

После лечения показатели гематокрита нормализовались в первой группе с 0,35 до 0,36 ($p < 0,05$), тогда как во второй группе они оставались без изменений - 0,35 \pm 0,005.

Доклинические формы гестоза развились у 45,4% женщин первой группы и у 62,7% - второй ($p > 0,05$). В ряде случаев доклинические формы гестоза трансформировались в клинически выраженные формы заболевания. В первой группе гестозы развились у 21,1% беременных, во второй - у 43,1% женщин ($p < 0,03$). В первой группе тяжелых форм гестозов не было, тогда как во второй - у 4,2% беременных ($p < 0,05$).

Большая частота гестозов у женщин с УПБ свидетельствует об общности патогенеза и УПБ, и гестозов. Гестозы развились у женщин первой группы в среднем в 35,0 \pm 1,0 нед беременности, в контрольной - в 31,7 \pm 0,9 или достоверно раньше ($p < 0,03$).

Преждевременные роды при лечении доклинической УПБ были у 6% женщин, при лечении клинически выраженной угрозы прерывания - у 22,3% беременных ($p < 0,01$). Несвоевременное отхождение околоплодных вод было соответственно у 24,2% рожениц первой группы и у 56,8% - второй ($p < 0,001$). Разрезы промежности в родах были достоверно чаще в первой группе по сравнению со второй. Длительность пребывания в стационаре после родов у рожениц первой группы составила 6,2 \pm 0,3 дней, у женщин второй группы - 8,4 \pm 0,5 ($p < 0,001$).

Массо-ростовой коэффициент у новорожденных в значительной мере отражает эффективность лечения. После лечения доклинической УПБ массо-ростовой коэффициент у детей составил в среднем 66,2 \pm 1,4 г/см, во второй группе - 61,0 \pm 1,1 ($p < 0,001$). Частота врожденных гипотрофий была соответственно у 9,3 и у 25,4% новорожденных ($p < 0,05$). У детей с типотрофиями массо-ростовой коэффициент колебался от 59,9 до 51 г/см. Эти данные указывают на то, что задержка развития плода чаще встречается при недонашивании беременности. Лечение ЗРВП предложенным нами методом в 2,7 раза более эффективно, чем общепринятое.

Частота постнатальных асфиксий составила соответственно 15,1 и 40,4% у новорожденных первой и второй групп ($p < 0,001$). Отеки мозга гипоксического генеза встречались у 6 и 23,5% детей первой и второй групп соответственно ($p < 0,03$). Кровоизлияний в мозг у детей первой группы не было, во второй группе они встретились у 13,8% новорожденных ($p < 0,04$).

Адаптация новорожденных в раннем неонатальном периоде протекала быстрее у детей первой группы по сравнению со второй. У детей первой группы в среднем физиологическая потеря массы тела была меньшей, быстрее происходило ее восстановление, детей раньше прикладывали к груди. Все это свидетельствует о лучшем состоянии новорожденных первой группы, об их более быстрой адаптации в неонатальном периоде по сравнению с детьми второй группы.

Таким образом, превентивное лечение угрозы прерывания беременности более эффективно, чем терапия клинически выраженных форм заболевания. Об этом свидетельствуют достоверное снижение частоты преждевременных родов, тяжелых форм гестозов, внутриутробной задержки развития плода, асфиксий новорожденных, постгипоксических отеков мозга, кровоизлияний в мозг, сокращение времени адаптации новорожденных в раннем неонатальном периоде. Наряду с этим превентивное лечение в

значительной мере снижает материнскую потерю на восстановление здоровья беременных.

Высокая результативность превентивного лечения УПБ, отсутствие осложнений, связанных с лечением, позволяют нам рекомендовать наш метод для широкого использования на практике.

У 78,8% беременных с привычным невынашиванием выявляется фето-плацентарная недостаточность (ФПН). Она характеризуется увеличением емкости межворсинчатого пространства, времени его заполнения, уменьшением скорости кровотока в межворсинчатом пространстве и снижением концентрации гормонов фето-плацентарной системы, активацией перекисного окисления липидов. Метаболическая терапия повышает уровень половых стероидов, снижает патологическое действие продуктов ПОЛ, повышает антиокислительную активность сыворотки крови, нормализует кровообращение в межворсинчатом пространстве, увеличивает толщину и структурность плаценты (Мамедалиева Н. М. и соавт., 1991; 1993).

Мы считаем, что метаболическая терапия и предложенный нами комплекс лечения должны применяться в первую очередь там, где неясна причина УПБ, а это бывает у 50% беременных (De Myulder X., 1990).

В последние годы большое внимание уделяют дисфункции иммунной системы в генезе невынашивания беременности (Houwert-de Jong M. H. et al., 1989). Считают, что в защите плодного яйца от иммунной агрессии матери большую роль играет клеточное звено иммунитета Т-лимфоциты подавляют цитотоксическую активность против антигенов плода (Difurth M. et al., 1989). Состоятельность такого мнения поддерживается высоким лечебным эффектом при использовании иммуномодуляторов (Машинцев Л. И., 1991; Difurth M. et al., 1989).

Для профилактики привычного невынашивания беременности после наступления беременности женщин лечили поливалентным иммуноглобулином в дозе 30,0 г, который вводили внутривенно. Через три недели иммуноглобулин вводился в дозе 20,0 г до 25 нед. беременности. Эффективность такого профилактического лечения была в пределах от 35,7 до 75% (Mueller-Eckhardt J. et al., 1990).

Для лечения невынашивания беременности использовали иммунизацию лейкоцитами мужа. Так, у 40 женщин, у которых было не менее двух самопроизвольных выкидышей до 12 нед. беременности, проведена иммунизация лейкоцитами мужа. У этих женщин анатомических, инфекционных или гормональных причин УПБ не было. Лейкоциты изолировались из 60 мл крови мужа и вводились женщинам внутривенно с интервалом три недели 2-3 раза. В 17 случаях из 21 удалось избежать выкидышей (Latanne D. et al., 1989). Т. Fujii et al. (1989) обследовали 32 женщины, имевшие три и более самопроизвольных выкидыша в ранние сроки беременности без установленных причин. Совместимость супружеских пар по АГ HLA-DR была аналогичной таковой у 70 супружеских пар контрольной группы. Женщин лечили внутрикожным введением лимфоцитов мужа 4 раза каждые 2 недели. Кожную реакцию оценивали через 24 и 48 часов после первой и четвертой инъекции. Смешанная лимфоцитарная реакция после последней инъекции снижалась у женщин, имевших слабо выраженную кожную реакцию после четвертой инъекции в сравнении с первой. В этих случаях наблюдали благоприятное течение беременности.

Мы провели превентивное лечение 39 женщин с привычным невынашиванием лимфоцитами мужа в конце первого - начале второго триместра беременности. До лечения исключены как причина невынашивания гормональные нарушения, воспалительные заболевания, истмико-цервикальная недостаточность. У 2 беременных произошел поздний самопроизвольный аборт. 37 беременных родили своевременно. Перинатальной смертности не было. Ни у кого из беременных не наблюдались гестоз,

тогда как частота гестозов по области составляет 20% (Глумакова И. М. и соавт., 1997). При угрозе недонашивания гестозы наблюдались у каждой третьей беременной.

По данным М. Beznikoff-Etievant (1987), N. Lenet et al. (1989), лечебный эффект после иммунизации женщин лимфоцитами мужа при УБ составляет 76 - 80%.

В. А. Бурлев и соавт. (1987) лечили женщин с УПБ лимфоцитами мужа, которые вводили подкожно или внутривенно в подлопаточную область или ладонную поверхность предплечья. Через 5-8 дней достигался клинический эффект, а через 2-4 недели - иммунокорригирующий эффект. В крови увеличивалось число Т-лимфоцитов, число Т-супрессоров, повышалась их функциональная активность. Дополнительное введение отцовских HLA-АГ способствует переходу иммуносупрессивного сывороточного фактора из неактивной формы в активную, стимулирует продукцию антител, блокирующих ответ матери на клетки плода, но не реагирующих на трофобласт.

Считают, что отмытые лимфоциты несут гаплоиды антигенов отца. Они являются лучшим иммуногеном в сравнении с кожным трансплантатом, из которого освобождение биофакторов происходит с большим трудом. Введение аллогенных лимфоцитов оказывает неспецифическое иммунорегулирующее действие, которое обеспечивает нормализацию иммунного гомеостаза независимо от причины, которая вызвала его нарушение. Эффективность лечения до 90% (Denegri J. F. et al., 1986).

Выраженный лечебный эффект наблюдается при биотрансплантации кожного лоскута от мужа беременной (Квочина О. И. и соавт., 1991). Показанием для пересадки кожного лоскута являются привычные выкидыши или неоднократные случаи замершей беременности. Клинический эффект и положительная динамика иммунологических показателей у беременных (повышение блокирующей активности сыворотки крови и функциональной активности Т-лимфоцитов, увеличение концентрации трофобластического β -гликопротеида, иммуноглобулина G) проявлялись через 15-17 суток после операции. Вот почему эту операцию необходимо выполнять за 15-20 дней до "критического срока". При необходимости операцию можно повторить через 5-7 недель.

Можно предположить, что кожный трансплантат при общности супругов по HLA-АГ, являясь дополнительным антигенным стимулом, усиливает распознавание матерью отцовских антигенов и этим самым активирует протекающие механизмы беременности. Введение дополнительных антигенов, экспрессованных на коже, очевидно, позволяет достигнуть также конкретного подавления усиленного иммунного ответа материнского организма на плод. Эффективность метода 83% (Говалло В. И., 1987).

Как иммунокорректоры при УПБ применяют небольшие дозы (40-50 мл) плазмозаменителей (полиглюкин, реополиглюкин, гемодез и др.). Указанные препараты вводят внутривенно струйно по 50 мл один раз в 5 дней, 5 - 6 введений на курс лечения. Иммунокорригирующий эффект проявляется снижением цитотоксической активности сыворотки крови беременных, повышением ее блокирующей способности, усилением плацентарного синтеза иммуносупрессивных факторов. Эффективность лечения 84% (Шербатова В. В. и соавт., 1984).

Механизм действия связан с адсорбцией полисахаридов на цитоплазматической мембране клеток. При этом временно экранируются поверхностные антигендетерминанты, тем самым предупреждается реакция антиген-антитело.

В литературе имеются публикации об успешном лечении УПБ трансфузиями одногруппной резус-совместимой донорской крови или R-массы по 150-200 мл. Считают, что гемотрансфузия показана при отсутствии блокирующих антител, при высокой цитотоксической активности к лимфоцитам мужа. Под действием гемотрансфузии индуцируются факторы специфической и неспецифической иммуносупрессии через Т-лимфоциты и моноциты. После переливания крови

увеличивается выделение моноштами ПГЕ, который снижает обусловленную клетками цитотоксичность. Дополнительный антигенный стимул индуцирует активность супрессорных клеток и образование блокирующих антител. Эффективность метода достигает 96% (Антипенская Л. В., 1988; Wegmann T. J., 1988).

Как иммуноотерапевтический препарат используют гепарин. Ежедневное введение подкожно в небольших дозах позволило доносить беременность у 2/3 женщин с УПБ, в крови которых находились комплемент-зависимые и комплементнезависимые лимфоцитотоксические антитела. Скорее всего, эффективность гепарина обусловлена его свойством угнетать иммунные реакции: антителообразование, клеточную цитотоксичность, кооперацию лимфоцитов (Антипенская Л. В., 1988).

Выраженный иммуномодулирующий эффект при УПБ вызывает спеллин. Показанием к его назначению при УПБ неясного генеза считают количественную и функциональную дефективность Т-лимфоцитов (Школьный Г. К. и соавт., 1985).

При лечении УПБ используют гемо- и энтеросорбцию, в результате на 5-7-е сутки нормализуется количество Т- и В-лимфоцитов, возрастает их супрессорная активность, уменьшается количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также лимфоцитотоксических антител.

Как иммуномодулятор при привычном невынашивании беременности с успехом применяют вилозен (Квочина О. И. и соавт., 1991).

Для лечения УПБ широко используют токолитические препараты. Это алкоголь, сульфат магния, ингибиторы синтеза ПГ, антагонисты кальция и β -адреномиметики. Как правило, все эти группы препаратов используют при клинически выраженной угрозе прерывания беременности.

Препараты названных групп свободно проходят через плаценту к плоду и могут вызвать различные осложнения у новорожденного. Осложнения проявляются угнетением дыхательной функции, гипоксией плода из-за нарушений гемодинамики матери. Прямое действие является специфическим для каждой группы препаратов.

Так, алкоголь вызывает у новорожденного угнетение ЦНС, изменение морфологии костного мозга.

Сульфат магния может привести к депрессии дыхательного центра новорожденного. Ингибиторы синтеза ПГ вызывают вазоконстрикцию в сосудистом бассейне легких и способствуют преждевременному закрытию артериального протока.

Веропамил и β -симпатомиметики часто способствуют артериальной гипотонии, кардиальной аритмии, отеку легких, метаболическому ацидозу, снижению фильтрации в почках плода (Strom W., 1989).

Из перечисленных групп лечебных препаратов наиболее часто используют β -миметики. В Европе они применяются более 25 лет. Но объективных доказательств того, что они снижают частоту преждевременных родов, не получено. К такому выводу пришли акушеры в США. Так, ритодрин в США используют почти как рутинный препарат, хотя он потенциально опасен и может привести даже к летальному исходу. Поэтому необходимо установить причину преждевременных родов.

β -миметики нарушают водно-солевой баланс в организме беременной. Использование сульфата магния на фоне проведения β -миметического токолиза при УПБ активно регулирует водно-солевой баланс в организме беременной (Wischnik A. et al., 1990). Токолитики могут давать осложнения, а их эффективность не всегда бывает желанной.

При превентивном лечении УБ нашим методом осложнений со стороны плода не наблюдалось. Напротив, это лечение уменьшает частоту ВЗРП, постнатальных асфиксий, отеков и кровоизлияний в мозг. Предложенный метод лечения ценен эффективностью, простотой и отсутствием осложнений у матери, плода и

новорожденного. Материально метод лечения экономичен, что весьма важно в настоящее время.

2.3. РАЗВИТИЕ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ПЕРВЫЕ ГОДЫ ЖИЗНИ

Развитие недоношенных детей в первые годы жизни широко освещено в литературе и изучено в зависимости от массы при рождении, и лишь в некоторых работах учитывали течение беременности, родов и связывали это с состоянием новорожденного.

Мы изучили развитие недоношенных детей, общую заболеваемость, частоту и выраженность патологии ЦНС у детей до 9-летнего возраста в зависимости от срока гестации, при котором произошли роды, массы новорожденных при рождении, от течения беременности и родов на фоне экстрагенитальной и акушерской патологии, от наличия оперативных родоразрешений.

Изучено состояние 587 недоношенных детей до 9-летнего возраста жизни (1-я группа). Первую контрольную группу составили 100 детей, у матерей которых возраст, паритет родов, экстрагенитальная, акушерская патология, оперативные осложнения были идентичны показателям у женщин первой группы. Группы отличались лишь тем, что в контроле роды были своевременными. Вторую контрольную группу составили 100 детей, у матерей которых беременность и роды протекали без осложнений.

Важной проблемой при преждевременных родах является перинатальная смертность. Родились мертвыми 36 (5,20%) недоношенных младенцев. В раннем неонатальном периоде умерли 62 (10,50%) ребенка. Перинатальная смертность составила 15,70% (98 детей). Необходимо отметить, что в нашем наблюдении было 46 (7%) преждевременных родов двойней.

В большинстве постнатальная смертность наступила при малых сроках гестации - 28-32 нед беременности.

Из 587 недоношенных детей, выписанных из роддома, удалось обследовать и получить данные в детских поликлиниках о 366 (62,3%) детях. В возрасте до года умерли 8 детей, у 2 из них были тяжелые поражения ЦНС, связанные с родами (церебральная ишемия).

На первом году жизни переболели рахитом 16,4% недоношенных и 7,4 и 5% доношенных детей контрольных групп. Гипотрофия выявлена соответственно у 10 и 4,6-2% детей. Чем меньше была масса недоношенных детей при рождении, тем чаще встречались рахит и гипотрофия.

Мелкоочаговая пневмония у детей первого года жизни диагностирована у 19,2% недоношенных детей и у 7,4% детей первой контрольной группы. Гипохромная анемия наблюдалась соответственно у 8,6 и 2% детей. Чем больше была масса детей при рождении, тем реже наблюдалась анемия. При массе более 2000 г анемия у детей не выявлена.

Недоношенные дети отставали в физическом развитии от детей контрольных групп в первые годы жизни, и только в конце третьего года они имели массу, как у сверстников, родившихся доношенными, хотя в среднем их масса была достоверно ниже.

Общая заболеваемость недоношенных детей была выше, чем у детей контрольных групп на протяжении всего периода наблюдения, особенно на втором году жизни. Разница в среднем составляла 250 случаев на 100 детей. Основное место в структуре заболеваемости принадлежало острым респираторным вирусным заболеваниям. Они в разные годы составляли 3/4-2/3 общей заболеваемости. Среди часто болеющих и находящихся на диспансерном учете всегда преобладали недоношенные дети.

Органические поражения ЦНС наблюдались у 16 (4,3%) недоношенных детей. У 4 детей имели место детские церебральные параличи (ДЦП) в виде гемипарезов, у 3 - болезнь Литтля, у 2 - двойная дилатация, у 1 - нижний паравез, у 1 - микроцефалия с олигофренией, у 2 - олигофрения без очаговых поражений мозга, у 2 - неврит слуховых нервов с полной потерей слуха и у 1 - эпилептиформные припадки. Органические поражения ЦНС у недоношенных детей колебались от 1,67 % на первом году жизни, до 5,5% - на пятом-шестом. Начиная с седьмого-восьмого годов жизни, дети с органической

патологией мозга не наблюдались. Они находились в специальных школах-интернатах за пределами города.

Неврозы наблюдались у 43 (91,2%) недоношенных детей, у 10 (10%) и у 6 (6%) детей контрольных групп. Различия между группами в частоте неврозов недостоверные. Наиболее часто наблюдались неврозы навязчивых движений, ночной энурез.

Частота патологии ЦНС у недоношенных детей была обратно пропорциональна сроку гестации. Так, если роды произошли в сроки 28-32 нед - поражения ЦНС наблюдались у 16 (29%) из 55 детей; при сроке 33-35 нед - у 22 (18,1%) из 121 ребенка и в сроки 36-37 нед - у 21 (11,4%) из 182 детей.

Меньшая зависимость поражений ЦНС наблюдалась от массы детей при рождении. При массе 2000-2500 г поражения нервной системы выявлены у каждого десятого ребенка, при массе более 2500 г - у каждого пятого. Это свидетельствует о большой травматичности недоношенного плода со сравнительно большой массой.

Из 237 недоношенных детей, родившихся при беременности, осложненной акушерской и экстрагенитальной патологией, кроме недонашивания, поражения ЦНС наблюдались у 42 (17,7%) детей, причем органическая патология мозга - у 11 (4,6%).

Оперативное родоразрешение на рост патологии ЦНС у недоношенных детей существенно не влияло: из 8 детей, родившихся при оперативном родоразрешении, наблюдался невроз у 1 (12,5%) ребенка.

После перенесенной постнатальной асфиксии из 92 недоношенных детей поражения ЦНС наблюдались у 25 (27,17%), причем органическая патология мозга была у 13 (14,1%) детей.

Из 42 недоношенных детей, которые перенесли вторичную асфиксию, поражения ЦНС отмечались у 14 (33,3%) детей.

Все эти поражения в значительной мере обусловлены внутриутробными нарушениями развития плода, и основное в этих нарушениях принадлежит внутриутробной гипоксии. В свою очередь внутриутробные нарушения развития плода обусловлены преимущественно сроком гестации. Чем меньше срок гестации, тем чаще встречаются нарушения внутриутробного развития плода. Поэтому недоношенных детей, родившихся в сроки 28-32 недель беременности, с массой 1000-2000 г, перенесших постнатальную и вторичную асфиксию, необходимо включать в группу высокой степени риска поражений ЦНС в первые годы жизни. Вероятность поражений ЦНС - у каждого третьего ребенка.

Следовательно, важнейшими задачами акушера становится снижение частоты преждевременных родов, удлинение гестационного срока беременности, при котором наступают преждевременные роды.

В практической работе акушера большую роль играет формирование группы риска женщин по невынашиванию беременности. В группе риска проводят ранние диагностические и лечебные мероприятия, которые приводят к снижению частоты преждевременных родов, перинатальных осложнений у матери и новорожденного.

У беременных группы высокого риска по невынашиванию беременности мы выявили высокий уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Поражения ЦНС у детей, которые родились при высоком перинатальном риске, часто наблюдались в первые годы жизни. Нами впервые освещено влияние перинатального риска на частоту и выраженность поражений ЦНС у недоношенных детей в первые годы жизни. Изучались состояние ЦНС у 357 недоношенных детей до 9-летнего возраста, зависимость поражений ЦНС у детей от степени перинатального риска у матерей. Такой подход и выявленные закономерности позволяют прогнозировать частоту поражений ЦНС у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде (табл. 5)

Зависимость поражений ЦНС у недоношенных детей в первые годы жизни от степени перинатального риска у матерей

Степень перинатального риска у матерей	Количество детей	Органические поражения ЦНС (к-во)	%	Неврозы (количество)	%	Всего (количество)	%
До 4 баллов	80	-	-	2	2,5	2	2,5
5-9 баллов	146	6	4,1	13	8,9	19	13,0
10 и более	131	10	7,6	16	12,2	26	19,8
Всего	357	16	4,4	31	8,7	47	13,1

Из таблицы видно, что с увеличением степени перинатального риска возрастает частота поражений ЦНС у детей. При низкой степени риска встречаются единичные функциональные поражения ЦНС. При высоком перинатальном риске поражения ЦНС выявляются почти у каждого пятого недоношенного ребенка, или в 7,9 раз чаще, чем при низкой степени риска.

Нами выявлена следующая зависимость поражения ЦНС у недоношенных детей от величины перинатального риска у беременных: при величине последнего до 15 баллов дети чаще не имеют патологии ЦНС. При величине перинатального риска у матерей от 15 до 20 баллов у детей наблюдается патология ЦНС в первые годы жизни. Если сумма перинатального риска более 20 баллов, то дети рождались мертвыми или погибли в раннем неонатальном периоде. Следовательно, величина перинатального риска имеет прогностическое значение.

Для изучения частоты перинатальной смертности мы изучили исход 638 преждевременных родов. Перинатальную смертность мы рассматривали как высшей степени выраженности нарушение внутриутробного развития и в меньшей - как патологическое влияние родового акта.

Из 638 преждевременных родов перинатальная смертность наблюдалась у 91 женщины. Из 638 родов в 96 случаях были роды двойней. Мертвыми родились 36 (5,25%) младенцев. Умерли в раннем неонатальном периоде 60 (9,24%) детей. Средняя длительность беременности у женщин с перинатальной смертностью составила $32,7 \pm 0,2$ нед. или достоверно меньше ($p < 0,001$), чем у женщин, у которых не было перинатальной смертности. У первых чаще, по сравнению со вторыми, наблюдались экстрагенитальная патология, акушерские осложнения и оперативные родоразрешения - соответственно у 21 (23%), у 42 (46,1%) и у 11 (12%) женщин ($p < 0,001$). Это в 1,3, 2,1 и 8 раз чаще, чем у женщин с преждевременными родами без перинатальной смертности. Следовательно, кроме низкого срока гестации способствуют росту перинатальной смертности экстрагенитальная патология, акушерские осложнения и оперативные родоразрешения.

Среди оперативных окончаний родов у женщин с перинатальной смертностью извлечение плода за ножку проведено у 6, кесарево сечение - у 4, вакуум-экстракция плода за головку - у 1 роженицы. У женщин этой группы основной удельный вес в оперативных родоразрешениях принадлежал экстракции плода за ножку, тогда как у

роженцев, роливших живых детей, - кесареву сечению. Средняя масса мертворожденных и умерших в раннем неонатальном периоде составила 1888 ± 32 г, что достоверно меньше ($p < .001$), чем у живорожденных детей.

Причиной смерти у 26 детей была внутриутробная гипоксия, у 24 - черепно-мозговая травма, у 12 - болезнь гиалиновых мембран и у 17 - внутриутробная инфекция. Необходимо отметить, что из 17 женщин с внутриутробным инфицированием плода у 8 во время беременности был грипп с гипертермией. Мацерированными родились 10 детей. Пороки развития, не совместимые с жизнью, наблюдались у 7 новорожденных.

Подводя итоги этого раздела работы, следует подчеркнуть, что главным повреждающим агентом плода и новорожденного является низкий срок гестации. А уже потом патологическое влияние оказывают экстрагенитальные и акушерские осложнения, оперативные родоразрешения. Из экстрагенитальных осложнений часто наблюдались анемия, заболевания почек, воспалительные заболевания. Среди акушерских осложнений ведущим является гестоз. Его тяжесть и длительность течения определяют прогноз для матери и плода. Частота угрозы недонашивания беременности при гестозах составляет 35%. Патогенез и гестозов, и УПБ имеет много общих звеньев. Поэтому превентивная терапия гестоза снижает частоту преждевременных родов, увеличивает срок гестации, если роды все же произойдут преждевременно.

В нашей работе мы рассмотрели гестоз и недонашивание беременности раздельно. На практике эти грозные осложнения беременности часто идут рядом. Для плода этот синергизм проявляется гипоксией и внутриутробной задержкой его развития. Нам получены убедительные данные о более высокой эффективности превентивного лечения подобных осложнений беременности по сравнению с лечением клинически выраженных форм этих заболеваний, что является новым направлением в решении проблем гестоза и недонашивания беременности.

Глава 3. ВЛИЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ ЖЕНЩИНЫ НА РАЗВИТИЕ ГЕСТОЗОВ, НЕДОНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ЗАДЕРЖКУ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Для выявления влияния воспалительных заболеваний гениталий на частоту развития гестозов, недонашивания беременности, ВЗРП мы изучили особенности течения беременности и родов, послеродового периода у 174 женщин, которые перенесли неспецифические воспалительные заболевания внутренних половых органов (1-я группа). Контрольную группу составили 114 женщины, у которых не было воспалительных заболеваний гениталий, Первая и контрольная группы различались лишь тем, что у первых были воспалительные заболевания гениталий, а в контроле их не было. По всем остальным показателям группы были сопоставимы.

В группах преобладали первородящие - 55,7 и 55,2%. Средний возраст первородящих в первой и контрольной группах был соответственно 24,9 и 24,5 лет, у повторнородящих - 30,5 и 30 лет.

В первой группе в анамнезе отмечены сальпингоофориты у 126 (72,4%) беременных, хронические эндометриты - у 4 (2,3%) и кольпиты, цервициты - у 44 (25,3%) женщины.

Менархе наступило в среднем в 13,3 и 13,1 лет у женщин первой и контрольной групп. Нарушения менструального цикла отмечены соответственно у 20,1 и 19,3% беременных первой и контрольной групп.

Самопроизвольные аборты наблюдались у 43 (24,7%) беременных первой группы и у 15 (13,1%) - в контрольной ($p < 0,02$). Патологические роды в анамнезе отмечены соответственно у 45 (58,4%) и у 12 (23,5%) женщин ($p < 0,001$).

Экстрагенитальная патология наблюдалась у 111 (63,7%) беременных первой группы и у 70 (61,4%) - в контрольной. В структуре экстрагенитальных заболеваний основное место принадлежало ожирению, ревматическим порокам сердца без нарушения кровообращения, гипертонической болезни I-й ст., прочим заболеваниям.

С наступлением беременности появляются выраженные расхождения по всем показателям. Так, экстрагенитальная патология во время беременности наблюдалась у 67 (38,5%) беременных первой группы и у 19 (16,6%) - контрольной ($p < 0,001$). В структуре экстрагенитальных осложнений основной удельный вес принадлежал гестационному пиелонефриту, острым респираторным вирусным инфекциям, гипохромной анемии. Следует отметить, что пиелонефриты в первой группе наблюдались у 18 (10,3%) беременных, а в контрольной - у 3 (2,6%) ($p < 0,02$). Это позволяет предполагать, что воспалительные заболевания гениталий при беременности способствуют развитию гестационных пиелонефритов.

Угроза прерывания беременности наблюдалась у 99 (56,8%) беременных первой группы и у 24 (21%) - контрольной ($p < 0,001$). Гестозы возникли у 143 (82,1%) беременных первой группы и у 46 (40,3%) беременных в контроле ($p < 0,001$).

Преждевременные роды произошли у 54 (31%) беременных первой группы и у 3 (2,6%) - в контрольной ($p < 0,001$). Запоздалые роды были соответственно у 21 (12,1%) и у 5 (4,4%) беременных ($p < 0,02$).

Несвоевременное излитие вод наблюдалось у 95 (54,5%) рожениц первой группы и у 8 (7%) - контрольной ($p < 0,001$). Предлежание и преждевременная отслойка плаценты отмечены у 14 (8%) беременных первой группы и у 2 (1,7%) - в контрольной ($p < 0,02$). Оперативное родоразрешение наблюдалось соответственно у 35 (20,1%) и у 5 (4,3%) рожениц ($p < 0,04$). В структуре оперативных родоразрешений основное место принадлежало кесареву сечению, акушерским щипцам. Показаниями к оперативным родоразрешениям у 2/3 рожениц были со стороны матери и у 1/3 - со стороны плода. Следовательно, каждый третий плод при воспалении гениталий у матери в родах испытывает гипоксию.

Травматизм родовых путей был выше у беременных первой группы - 37,5% (17,5% в контроле). ($p < 0,001$). Средняя кровопотеря составила соответственно 282 ± 12 мл и 210 ± 15 мл. ($p < 0,001$).

Послеродовые септические осложнения наблюдались у 28 (16%) родильниц первой группы и у 6 (5,2%) - в контроле ($p < 0,001$). В структуре послеродовых осложнений в порядке частоты наблюдались расхождение швов с нагноением, послеродовые язвы, субинволюция матки, эндометрит.

Таким образом, у женщин, которые перенесли неспецифические воспалительные заболевания внутренних половых органов, по сравнению с контролем, чаще наблюдались экстрагенитальные заболевания, гестозы, угроза прерывания беременности, преждевременные и запоздалые роды. В родах увеличивалась частота несвоевременного отхождения околоплодных вод, предлежаний и преждевременной отслойки плаценты, оперативных родоразрешений, травматизма родовых путей, послеродовых септических осложнений.

Таких женщин необходимо относить в группу риска, углубленно обследовать, при необходимости проводить превентивное лечение гестозов, угрозы прерывания. Частота этих осложнений беременности, по нашим данным (1993), у женщин с воспалительными заболеваниями гениталий составила соответственно 82,1 и 31%.

3.1: Течение периода поворожденности у детей, матери которых перенесли неспецифические воспалительные заболевания гениталий

Высокая частота осложнений беременности, родов неблагоприятно влияет на состояние плода и новорожденного. Крайне тяжелым исходом этих осложнений является перинатальная смертность (табл. 1, 2).

Всего родились 184 младенца. В первой группе было 10 (5,7%) двоен. В контрольной группе была одна (0,8%) двойня. Всего родились 115 детей. Перинатальная смертность была зарегистрирована только в первой группе.

Таблица 1

Перинатальная смертность детей, матери которых перенесли неспецифические воспалительные заболевания гениталий

Перинатальная смертность	Количество детей	%
Аntenатальная	8	4,59
Интранатальная	4	2,29
Мертворождения	12	6,88
Ранняя неонатальная	5	3,08
Перинатальная	17	9,96

Причинами интра- и постнатальной смертности у 4 новорожденных была внутриутробная гипоксия плода, у 3 - внутричерепная родовая травма и у 2 новорожденных - врожденные пороки развития. Эtiология антенатальной смерти не определена.

Необходимо подчеркнуть, что перинатальная смертность чаще наблюдалась при преждевременных и запоздалых родах, нежели при своевременных.

Таблица 2

Частота перинатальной смертности при преждевременных, своевременных и запоздалых родах

Характер родов	Количество родов	Перинатальная смертность (частота)	%	p меньше
Преждевременные	54	11	20,37±5,4	
Своевременные	99	1	1,01 ± 1,0	p ₁₋₂ < 0,001
Запоздалые	21	4	19,04 ± 8,5	p ₃₋₂ < 0,04

Данные таблицы свидетельствуют, что перинатальная смертность отмечена преимущественно при преждевременных и запоздалых родах. Поэтому предупреждение досрочного и запоздалого родоразрешения приведет к улучшению перинатальных показателей, а именно - снижению перинатальную смертность.

Гипотрофия 1-й ст. наблюдалась у каждого шестого ребенка первой группы. В асфиксии родились 75 (43,6%) детей первой группы и 11 (9,5%) - контрольной (p < 0,001). В первой группе почти у каждого десятого ребенка была тяжелая асфиксия (p < 0,001), тогда как в контрольной группе у 10 детей - легкая асфиксия и у одного ребенка - постнатальная асфиксия средней тяжести.

Церебральная ишемия наблюдалась у 36 (20,9%) детей первой группы и у 10 (8,7%) новорожденных в контроле (p < 0,001).

Таким образом, для снижения перинатальной смертности, постнатальной асфиксии, гипотрофии, церебральной ишемии у новорожденных необходимо до и во время беременности лечить воспалительные заболевания гениталий, проводить раннюю, а

лучше -доклиническую диагностику акушерских осложнений и проводить их превентивное лечение. Это должно привести к снижению перинатальной смертности, частоты осложнений у плода и новорожденного в раннем неонатальном периоде.

Глава 4. ПЕРЕНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И НАРУШЕНИЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА, НОВОРОЖДЕННОГО И РЕБЕНКА В ПЕРВЫЕ ГОДЫ ЖИЗНИ

Перенашивание беременности приводит к внутриутробной гипоксии плода, задержке его развития. Как правило, плод при переносимой беременности имеет большую массу и длину. Так, по нашим данным (1982), частота крупного плода (масса более 4000г) составила 25%. Проанализировано течение 554 запоздалых родов при истинном перенашивании беременности. Все случаи переносимой беременности подтверждены после родов по характерным признакам перенашивания у плода. Проанализировано 15 617 родов.

Крупный плод, испытывающий внутриутробную гипоксию, часто с трудом переносит родовой акт и рождается поврежденным. При запоздалых родах частота перинатальной смерти возрастает в 2-3 раза и более. Запоздалые роды при переносимой беременности сопровождаются большим числом акушерских осложнений. Среди них часто встречаются несвоевременное излитие околоплодных вод, нарушение сократительной деятельности матки. Это, в свою очередь, приводит к увеличению частоты оперативных родоразрешений при гипоксии плода. Возрастает родовой травматизм. Нарушение моторной функции матки сопровождается большим числом гипотонических кровотечений.

В послеродовом периоде наблюдается рост септических заболеваний. Это обусловлено более длительными родами при нарушении сократительной способности миометрия, высоким травматизмом родовых путей, снижением неспецифической иммунной реактивности беременных.

Весь этот комплекс перинатальных осложнений и определяет важность проблемы перенашивания беременности. Кроме этого, освещены отдаленные результаты развития переносимых детей в первые годы жизни - до 9 лет. При этом нами выявлено (1982), что частота органической патологии мозга у детей колеблется от 2 до 4%, неврозы наблюдаются у 13% детей, параличи Эрба, обусловленные травмой плечевого сплетения в родах, - у 3,5% детей, родившихся при переносимой беременности.

Различают переносимую и пролонгированную беременность. Переносимая беременность длится 42 недели, и плод при этом рождается с признаками перенашивания. Эти признаки являются результатом нарушения внутриутробного развития - гипоксии плода. При гипоксии плода компенсаторно развивается централизация кровообращения. Это приводит к удельноповышенному кровоснабжению жизненно важных органов и к гипоксическим изменениям периферии. При этом "страдает" кожа. При умеренном перенашивании, а следовательно при легкой гипоксии изменения кожных покровов плода проявляются потерей первородной смазки кожей. Кожа становится чистой, лишенной смазки, несколько суховатой.

Кожная смазка естественно попадает в околоплодные воды. Этот феномен можно выявить при амниоскопии. При этом воды будут иметь беловато-опалесцирующий цвет за счет смазки, которую потеряла кожа. Зарубежные ученые такое явление называют синдромом Клиффорда легкой степени.

Если беременность не прервалась и роды не индуцируются, то со временем происходит углубление гипоксии плода, проявляющееся в том, что кожа, потерявшая смазку, мацерируется и отторгается пластами. Это особенно заметно на ладонях рук и

стопах ног плода и свидетельствует о более выраженной гипоксии. Зарубежные авторы это состояние именуют синдромом Клиффорда средней степени. Разумеется, это условная градация. При выраженных степенях гипоксии кожа становится еще более сухой, на ней могут появляться трещины.

При длительно текущей гипоксии подкожная клетчатка (жир) рассасывается. Плод становится как бы "худым" и кажется длинным. Лицо приобретает старческий вид. Конечности кажутся тонкими и длинными.

Гипоксия мышц проявляется развитием пяточных стоп, расхождением прямых мышц живота. Эти признаки, естественно, выявляются после рождения плода. Могут образовываться пупочные грыжи.

Выраженная гипоксия плода приводит к усилению перистальтики кишечника, к открытию сфинктера прямой кишки. При этом первородный кал меконий идет в околоплодные воды. Количество околоплодных вод уменьшается из-за их рассасывания. При этом воды приобретают зеленую окраску. Из-за рассасывания вод они становятся кашицеобразными. При этом клинически уменьшается окружность живота. Предлежащая часть поднимается над входом в малый таз.

При тяжелой гипоксии кожа плода сухая, имбибируется зелеными водами, мацерируется, отторгается пластами, иногда появляются трещины, выступает кровь (тяжелый синдром Клиффорда).

Длительная внутриутробная гипоксия плода часто приводит к поражению суставов. По нашим данным (1982), у 5% переносивших новорожденных наблюдаются дисплазии тазобедренных суставов. Эта патология вызывается гипоксическими поражениями плода. В общем количестве родившихся дисплазии тазобедренных суставов встречаются менее чем в одном проценте случаев.

Следует заметить, что при переносившей беременности у 27% женщин наблюдались гестозы легкой степени тяжести. И гестоз, и перенашивание беременности приводят к дистрофическим, склеротическим и регенеративным изменениям последа (Венцовский Б. М., 1994), а это в свою очередь приводит к гипоксии плода, централизации кровообращения, внутриутробному нарушению развития плода и, в частности, к развитию дисплазий тазобедренных суставов.

Если определить состояние внутриутробного плода, то часто выявляются признаки его гипоксии. При амниоскопии видны беловато-опалесцирующие околоплодные воды. Это бывает при небольших сроках перенашивания. С увеличением срока перенашивания воды приобретают зеленый цвет.

При исследовании ЭКГ плода выявляются признаки его гипоксии. Это относительная брадикардия, снижение вольтажа зубцов, иногда аритмия.

Нарушение состояния плода можно выявить при записи КТГ.

О состоянии плода можно судить по уровню эстрогенов и гестагенов в крови матери, по их соотношению, по уровню плацентарного лактогена, хориогонина. Цифры последнего являются информативными при их динамическом определении. Рост уровня хориогонина обусловлен регенеративными процессами в плаценте за счет образования молодых ворсин хориона.

Однако все эти и многие другие методы не выявляют патогномоничные признаки перенашивания. Нужен еще факт календарного перенашивания беременности. И если при этом выявляется гипоксия плода, то диагноз истинного перенашивания беременности неоспорим.

Для определения состояния плода предложено много методов, часто не доступных практическим акушерам. В таких случаях используют простые и в то же время информативные тесты. Так, пролонгация III и IV типов влагалищных мазков ("срок родов" и "несомненный срок родов") при календарном перенашивании свидетельствует о переносившей беременности.

О состоянии плода и функции плаценты можно судить, исследуя околоплодные воды. Определенную информацию о перенашивании беременности несут данные УЗ-сканирования: крупный плод, малое количество околоплодных вод, густые воды, признаки гипоксии плода. Но при этом необходимо учитывать гестационный срок в динамике наблюдения за беременной. Ценную информацию о состоянии плода представляет доплерометрическое определение скорости и объема кровотока в сосудах пуповины и в магистральных сосудах плода.

У женщины с перенашиванием беременности имеется характерный анамнез. Так, часто перенашивание беременности падает у близких родственников. Из анамнеза выясняется,

что в семье перенашивали беременности бабушка, ее дочка, а затем и внучка. На наследственные факторы в перенашивании беременности указывает В. С. Артамонов (1977).

У женщин с перенашиванием часто наблюдается позднее становление менструальной функции. Так, нарушение менструального цикла наблюдалось в анамнезе каждой третьей беременности (Василенко Л. В., 1982). У 10-15% женщин с перенашиванием есть указания на хронические сальпингоофориты. У 15-20% женщин, перенашивающих беременность, выявляется экстрагенитальная патология. В ее структуре основное место принадлежит алимментарно-конституциональному ожирению, анемиям, постревматическим клапанным порокам сердца без нарушения кровообращения. Особенностью экстрагенитальной патологии является то, что она неярко выражена, компенсирована. В противном бы случае беременность не могла бы перенашиваться.

Беременность у женщин с перенашиванием также протекает с рядом особенностей. Так, в первой половине беременности у каждой третьей женщины наблюдаются легкие формы раннего гестоза. У каждой десятой беременной наблюдается угроза прерывания беременности. Самопроизвольные абортс наблюдаются редко. На фоне лечения УПБ гестагенами беременность сохраняется, а затем и перенашивается.

У каждой четвертой беременной наблюдается легкая форма железодефицитной анемии. Во второй половине беременности у каждой четвертой женщины выявляются легкие формы гестозов. К концу календарного срока беременности диагностируется крупный плод.

Анатомически узкий таз имеет место у 4% беременных.

Как правило, женщины с перенашиванием беременности состоят в группе риска. Риск обусловленотягощенным гинекологическим и акушерским анамнезом, экстрагенитальной патологией и акушерскими осложнениями.

Запоздалые роды при переносенной беременности с акушерской точки зрения имеют свою особенность - они протекают на фоне указанных экстрагенитальных и акушерских осложнений, а также на фоне отягощенного акушерского и гинекологического анамнеза. При этом часто плод крупный, средняя предпологаемая масса плода составляет 3700-3800 г.

По данным Г. К. Степанковской и соавт. (1982), частота несвоевременного излития околоплодных вод при истинном перенашивании и запоздалых родах встречается у каждой пятой роженицы, слабость родовой деятельности - у каждой третьей. При этом необходимо учесть, что у каждой четвертой роженицы наблюдаются анемия, гестоз и крупный плод.

Указанные осложнения проявляются на фоне хронической гипоксии плода. Тяжесть гипоксии плода усугубляется на фоне экстрагенитальной и акушерской патологии. При этом часто родовые пути бывают не готовы к родовой деятельности; поэтому частота кесарева сечения возрастает на 20% и более.

Г. К. Степанковская и соавт. (1982) указывают на существенную зависимость частоты осложнений в родах от срока перенашивания. Так, при перенашивании беременности более 43 недель частота указанных осложнений родов возрастает в среднем в 1,8 - 2,1 раза. По данным авторов, 95% запоздалых родов при истинном перенашивании происходят в сроки гестации до 43 недель, а 15% - в сроки более 43 недель беременности. Следовательно, основной объем патологии в родах попадает на те 15% беременности со сроком гестации более 43 недель. Эти данные требуют обязательного прерывания беременности в срок 43 недель и более, ибо в противном случае исход родов будет неблагоприятным для матери, плода и новорожденного.

В диагностике перенашивания беременности должны быть использованы многие диагностические критерии. Необходимо учитывать дату последней менструации, первого движения плода, срок беременности при взятии беременной на учет, динамику развития беременности, данные УЗИ в динамике. Ценную информацию дают методы диагностики состояния внутриутробного плода: ЭКГ, фоно-ЭКГ, определение эстрогенов, гестагенов, ХГ, плацентарного лактогена в динамике, амниоскопия, исследование околоплодных вод, функциональные пробы. Все эти исследования должны быть прочитаны на фоне гестационного срока. И если в сроке гестации 41-42 нед. выявляются симптомы гипоксии плода и нарушения функции плаценты, то диагноз истинного перенашивания беременности неоспорим. Если срок гестации менее 41 нед., то выставляется диагноз гипоксии при этом сроке гестации. В таком случае беременную необходимо родоразрешить, чаще это осуществляется абдоминальным путем.

Если в сроке гестации 41-42 нед. плод и функция плаценты не страдают, то беременность определяют как пролонгированную, а не переношенную. Многие акушеры считают, что пролонгированная беременность - это вариант нормы. По нашему мнению (1982), это не совсем так. На чем же основано наше несогласие?

Нами изучено течение беременности и родов у 120 женщин, у которых беременность была пролонгированной, роды запоздалыми зрелым плодом. Эту группу женщин мы сравнивали с 554 женщинами, у которых роды были запоздалыми переношенным плодом. Диагноз перенашивания во всех случаях подтвержден акушером и неонатологом по характерным признакам перенашивания у новорожденных, по изменениям последа, определяемым визуально. Это обильное отделение плаценты в виде белых участков, "колоших" руки акушера при пальпации, тощая пуповина, почти лишенная студия Вартонова, зеленые оболочки, зеленые околоплодные воды. Сравнительные данные частоты осложнений в родах у женщин с истинным перенашиванием и пролонгированной беременностью приведены в табл. 1.

Таблица 1

Частота осложнений в родах у женщин с истинным перенашиванием и пролонгированной беременностью

Осложнения родов	1-я гр.-553 чел. Истинное перенашивание. Кол-во	%	2-я гр.-122 чел. Пролонгированная беременность. Кол-во	%	Среднее значение показателей по литературным данным на момент исследования (в %)
Несвоевременное излитие вод	110	20 ± 1,9	14	11,4 ± 2,8	10
Слабость родовой деятельности	183	33,1 ± 2,0	20	16,4 ± 3,3	10
Гипоксия плода	220	40 ± 2,1	13	10,6 ± 2,7	10
Оперативные родоразрешения	103	18,7 ± 1,6	5	4,1 ± 1,7	5
Гипотонические кровотечения	136	24,6 ± 1,8	18	14,6 ± 3,1	3,5

Приведенные в таблице данные указывают на то, что частота осложнений в родах у женщин с пролонгированной беременностью достоверно ниже, чем в родах при истинном перенашивании и гораздо выше, чем средние значения по литературным данным, опубликованным на момент проведения наших исследований.

Приведенные данные не позволяют сказать, что пролонгированную беременность, запоздалые роды зрелым плодом можно считать вариантом нормы.

Нами изучено состояние ЦНС у 375 переношенных детей до 9-летнего возраста жизни, у 90 детей, родившихся при пролонгированной беременности и у 100 детей, беременность и роды у матерей которых протекали без осложнений (контрольная группа). Приводим таблицу, отражающую изучаемые данные (табл. 2).

Таблица 2

Частота поражений ЦНС у переносимых детей, родившихся при пролонгированной беременности, и у детей контрольной группы

Группы детей	Органические поражения ЦНС. Кол-во	%	Неврозы. Кол-во	%	Всего	%
Переносимые дети- 375	21	5,6±1,1	47	13±1,7	68	18,1±1,9
Дети, родившиеся при пролонгированной беременности- 90	-	-	9	10±3,1	9	10±3,1
Дети контрольной группы- 100	-	-	6	6±2,3	6	6±2,3
				$p_{1-2} < 0,05;$ $p_{2-3} > 0,05$		

Данные таблицы свидетельствуют о том, что частота поражений ЦНС у детей, родившихся при пролонгированной беременности, достоверно меньше, чем у переносимых детей, и недостоверно больше, чем у доношенных. Почти у каждого пятого переносимого ребенка в первые годы жизни наблюдалась патология ЦНС.

90 детей, родившихся при пролонгированной беременности, мы разделили на две группы. Первую группу составили 75 детей, родившихся при сроке гестации 42 нед. Вторую группу составили 15 детей, родившихся при пролонгированной беременности сроком гестации более 42 нед. В первой группе из 75 детей неврозы в первые годы жизни выявлены у 4 (5,3%), во второй группе из 15 детей неврозы отмечены у 5 (33%) ($p < 0,05$). Следовательно, с ростом срока гестации пролонгированной беременности частота поражений ЦНС у детей в первые годы жизни достоверно возрастает. Это еще один аргумент, указывающий на то, что пролонгированная беременность - это не норма, а что-то среднее между нормой и патологией, ближе к последней. Эти аргументы важны для практических врачей, когда нужно решить вопрос, прерывать беременность или пролонгировать.

Мы изучили частоту постнатальных асфиксий у переносимых новорожденных, у родившихся при пролонгированной беременности и у детей при неосложненных своевременных родах (табл. 3).

Частота постнатальных асфиксий у переносимых новорожденных, родившихся при пролонгированной беременности, и детей контрольной группы

Группы детей	Количество детей	Постнатальная асфиксия	%
Переносимые дети	520	181	34,9 ± 2,0
Родившиеся при пролонгированной беременности	121	10	8,2 ± 2,4
Дети контрольной группы	100	2	2,0 ± 1,4
			p ₁₋₂ < 0,001
			p ₂₋₃ < 0,03

По нашим данным (Василенко Л. В., 1982), частота постнатальных асфиксий зависит от срока гестации. При сроке перенашивания до 43 нед беременности в асфиксии родились 31,7% детей. При больших сроках гестации - 55% новорожденных родилось в асфиксии. Если переносимая беременность протекала без экстрагенитальных и акушерских осложнений, то в асфиксии рождались 21,4% новорожденных. Если имела место экстрагенитальная и акушерская патология, то в асфиксии рождались 28,9% детей. При оперативных родоразрешениях 70% переносимых детей рождались в асфиксии. Необходимо заметить, что основной удельный вес в оперативных родоразрешениях принадлежал вакуум-экстракции плода за головку. В настоящее время основной удельный вес в оперативных родоразрешениях принадлежит кесареву сечению.

Ишемические поражения мозга наблюдались у 147 (28,2%) переносимых детей и у 1% детей контрольной группы. При пролонгированной беременности и запоздалых родах эта патология наблюдалась у 7% детей.

В клинической картине ишемии мозга наблюдались выраженная мышечная гипотония, угнетение врожденных рефлексов. Кожные покровы имели серую окраску, ребенок не брал грудь. У части детей отмечались возбуждение, пронзительный крик, тремор конечностей, судороги. Гипотония, гипорефлексия иногда сменялись возбуждением, беспокойством; гипертонией, судорогами. Длительность клиники при легкой форме церебральной ишемии - от 2 до 4 дней, при среднетяжелой форме - от 5 до 7 и при тяжелой форме - более 7 дней.

Из 147 переносимых детей с церебральной ишемией у 89 состояние нормализовалось в первые 4 дня, у 51 ребенка - в первые 7 дней и у 6 детей - более чем через неделю. Один ребенок умер на шестнадцатые сутки.

Гипотония, гипорефлексия у 8 детей в первые дни жизни сменялись на 3-4-е сутки гипертонией, судорогами, пронзительным криком.

При истинном перенашивании беременности у новорожденных наблюдались признаки нарушения внутриутробного развития в форме дисплазии тазобедренных суставов, расхождения прямых мышц живота, пупочных грыж. В среднем частота каждой названной патологии составляла 5%. При своевременных родах эта патология встречается в 3-5 раз реже, о чем свидетельствуют многие литературные данные. При перенашивании беременности часто встречаются уродства развития, хотя они непосредственно с перенашиванием и не связаны. Сведения о повреждениях внутриутробного плода и новорожденного при истинном перенашивании беременности приведены в табл. 4.

Частота поражений плода и новорожденного при переносимой беременности

Поражения плода и новорожденного при переносимой беременности	Частота поражений плода и новорожденного в процентах на 553 переносимых новорожденных
Мертворождения	5,90
Ранняя неонатальная смертность	3,60
Перинатальная смертность	9,50
Церебральная ишемия	28,2
Врожденные пневмонии	2,4
Пяточные стопы	5,0
Расхождение прямых мышц живота	5,0
Пупочные грыжи	5,0
Дисплазии тазобедренных суставов	5,4
10. Врожденные пороки развития	2,1

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о выраженном нарушении внутриутробного развития плода и новорожденного при истинном перенашивании беременности. Так, перинатальная смертность составляет 95%, тогда как во многих стационарах РФ она колеблется в среднем от 11 до 16%. Церебральная ишемия при этом встречается в 3-4 раза реже. Внутриутробное инфицирование напрямую не связано с перенашиванием, однако внутриутробная гипоксия плода при перенашивании способствует внутриутробному инфицированию. Расхождение прямых мышц живота, пупочные грыжи, дисплазии тазобедренных суставов при своевременных родах встречаются в единичных случаях у доношенных новорожденных.

Таким образом, переносимая беременность приводит к выраженным нарушениям внутриутробного развития плода, которые часто сохраняются на всю жизнь, в первую очередь это органические поражения ЦНС.

О частоте поражений ЦНС было сказано выше. Мы считаем нужным подчеркнуть, что до 7-летнего возраста жизни общая заболеваемость переносимых детей, количества диспансерных и часто болеющих детей были неизменно выше, чем у детей, родившихся при пролонгированной беременности, а также детей контрольной группы, родившихся при доношенной беременности.

Вот почему перенашивание беременности необходимо предупреждать. Мы кратко остановимся на лечении этой грозной акушерской патологии.

В 60-х годах лечение перенашивания беременности начинали со срока 42 нед. Учитывая, что роды тотчас вызвать нельзя, следовательно, нужна родовая подготовка в течение 5-7 дней, роды всегда были запоздалыми в сроке 43 нед. беременности, когда частота осложнений родов возрастает в среднем в 2 раза.

Неблагоприятные исходы такой тактики продиктовали необходимость начинать лечение перенашивания со срока 41 нед. беременности. Однако роды вызывали в среднем в срок 42 нед. гестации. Осложненный было меньше, но их цифры значительно превышали таковые при своевременных родах.

И тогда немецкие акушеры Хилеманс и Штейнер (1978) для предупреждения перенашивания беременности предложили начинать лечение женщины группы риска по перенашиванию с 39 нед. беременности. Роды после родовой подготовки вызывали в календарный срок (40 нед.) Перинатальные результаты значительно улучшились. Но часть из этих беременных подвергалась ненужной родовой подготовке, которая, как и каждый метод лечения, имеет отрицательные стороны, например, гипогалактия у родильниц.

Чтобы снизить частоту осложнений в послеродовом периоде и в родах, Г. К. Степанковская и соавт. (1982) предложили превентивный способ лечения перенашивания беременности. Он заключается в том, что начало лечения (родовой подготовки)

проводится со срока гестаации 40 нед. При этом подвергаются лечению те беременные, которые не родили в срок. Метод немецких акушеров не может исключить из лечения таких беременных.

Метод Г. К. Степанковской и соавт. (1982) является патогенетическим. Так, у женщин с перенашиванием наблюдается низкий уровень эстрогенов в крови при почти не измененном уровне гестагенов. Перенашивание определяется низким соотношением эстрогенов и гестагенов. Для коррекции этого состояния вводятся эстрогены 300-500 ед. на 1 кг массы беременной в сутки.

Эстрогены увеличивают синтез сократительного белка актомиозина, его АТФ-азную активность, активируют синтетические процессы. Поэтому лечение эстрогенами при их дефиците является патогенетическим.

Хороший эффект при дородовой подготовке дает использование нестероидных анаболиков - орота калия по 0,5 г внутрь три раза в сутки.

Традиционно применяются глюкоза и комплекс витаминов группы С, В. При переношенной беременности в мышце матки выявлено снижение содержания гликогена, а он используется организмом матери как энергетический материал для обеспечения энергией моторики мюстрия. Витамины групп С, В активируют окислительные процессы, которые нарушаются при перенашивании беременности (Бакшеев Н. С. и соавт., 1972).

Ионы кальция участвуют в биохимизме маточных сокращений. Поэтому применение хлористого кальция патогенетически обосновано. При перенашивании беременности нарушаются процессы окислительного фосфорилирования, развивается компенсированный ацидоз, нарушаются процессы микроциркуляции (Степанковская Г. К. и соавт., 1997). Для коррекции этих нарушений целесообразно применять препараты, активирующие процессы карбоксилирования в цикле Кребса. Используют перорально порошки с гидрокарбонатом натрия и сернистыми солями магния, цинка, меди (активаторы карбоксилаз). В последние годы с этой целью применяют намашит (Тараховский М. Л. и соавт., 1995). Этот препарат, кроме дородовой подготовки, устраняет гипоксию плода за счет нормализации процессов аэробного окисления, ПОЛ.

При переношенной беременности наблюдается дезорганизация эндогенного синтеза простагландинов. Для ее нормализации используют препараты, стимулирующие эндогенный синтез ПГ. Это линетол, арахиден, эссенциале. Последний препарат наиболее эффективен.

При зрелой шейке матки, положительном окситоциновом тесте производят при осмотре родовых путей пальцевую отслойку плодных оболочек от нижнего сегмента матки. При этом "слышно" разливание плодного пузыря и стенок матки. Эта манипуляция вызывает рефлекторную выработку питоцина задней долей гипофиза (рефлекс Фергюсона). В 60-е годы подобную манипуляцию предлагали Гамильтон и соавторы (Великобритания), в 70-е - Миллер (СССР), 80-е - Г. К. Степанковская и соавт. (1982). В. В. Абрамченко считает, что высвобождение питоцина активирует эндогенный синтез ПГ, и это приводит к появлению родовой деятельности.

Затем выполняется амниотомия. Через 2 часа внутривенно капельно вводят окситоцин 2,5 ед., простагландин 2,5 мг на 500 мл 5% раствора глюкозы. Введение начинают с 6-8 кап/мин, доводя до 30-40. Критерием увеличения введения раствора является характер родовой деятельности.

Если родовая деятельность не наступила или она неэффективна, то роды заканчивают операцией кесарева сечения. При этом безводный период будет не более 4-6 часов. Более длительное время вызывать роды или увеличивать концентрацию тономоторных препаратов нецелесообразно.

Считаем долгом акцентировать внимание акушеров на целесообразности использования перед родовозбуждением спазмолитиков, обезболивающих средств, что предупреждает развитие дискоординированной родовой деятельности.

Предложенный способ лечения использован у 120 женщин группы риска по перенашиванию беременности. Лечение начинали со срока 40 нед беременности. Средняя продолжительность дородовой подготовки составила $6,1 \pm 0,3$ дня. Накануне родов 1У тип мазка (“несомненный срок родов”) был у 77 беременных, 111 тип (“срок родов”) - у 43 женщин. Произведена 41 амниоскопия у 36 женщин с дородовой подготовкой при сроке гестации 41 нед. Ни в одном случае при амниоскопии не было выявлено признаков внутриутробной гипоксии плода.

В процессе дородовой подготовки роды начались спонтанно у 71 беременной. У 4 рожениц при спонтанном развитии родовой деятельности в процессе родов проводилось родоускорение путем введения окситоцина 5 ед. на 400 мл 5% раствора глюкозы внутривенно капельно.

Родовозбуждение проведено у 49 (40,8%) беременных. Перед родовозбуждением проводилась пальцевая отслойка плодных оболочек от нижнего сегмента матки. Родовозбуждение было эффективным у 44 беременных. У 5 рожениц произведено оперативное родоразрешение - кесарево сечение. Превентивное лечение перенашивания беременности снизило частоту осложнений в родах, в раннем неонатальном периоде у новорожденных (табл. 5).

Таблица 5

Эффективность превентивного лечения перенашивания беременности в сравнении с запоздалыми родами при истинном перенашивании беременности

Особенности родов и периода новорожденности у детей	Запоздалые роды. Кол-во	%	Превентивное лечение перенашивания беременности. Кол-во	%	p меньше
Слабость родовой деятельности	183	33,1	5	4,2	0,001
Оперативные родоразрешения	103	18,7	6	5,0	0,001
Гипотонические кровотечения	136	24,6	3	2,5	0,001
Постнатальная асфиксия	181	34,9	12	10,0	0,001
Церебральная ишемия	147	28,2	4	3,3	0,001
Переломы ключиц	23	4,4	2	1,6	0,04
Параличи Эрба	20	3,8	-	-	0,001

Из таблицы видно, что превентивное лечение перенашивания беременности приводит к снижению частоты осложнений в родах у рожениц и в раннем неонатальном периоде у новорожденных.

Предупредительное лечение перенашивания беременности - перспективный метод лечения этой патологии.

Морфологические исследования развития плода, фетоплацентарной недостаточности дополняют данные клиники и позволяют оценить лечебную тактику акушеров.

В последующих главах будет дана морфологическая оценка плаценты и структурных изменений органов плодов и новорожденных при нарушениях внутриутробного развития.

ЧАСТЬ III. Морфология плаценты.

Патологическая анатомия плода и новорожденного. Состояние органов иммуногенеза при внутриутробном нарушении роста и развития плода

Глава 1. Морфологическая характеристика плаценты при внутриутробных нарушениях роста и развития плода.

Среди вопросов, нуждающихся в серьезной разработке и углублении знаний студентов, врачей-неонатологов, особое место занимают врожденная гипотрофия плода (ВГП) и задержка внутриутробного развития (ЗВУР). Последние представляют собой разной степени тяжести нарушения внутриутробного развития, характеризуюя дефицит массы и длины тела плода. Под ВГП понимают дефицит массы по отношению к росту новорожденного для данного гестационного возраста, а под ЗВУР - уменьшение массы тела при рождении ниже данного срока гестации на 2 недели и более или ниже 10-го перцентиля.

ВГП и ЗВУР являются основными причинами высокой угрозы смерти, инфекционной и соматической заболеваемости новорожденного, вероятности нарушения физического и даже психического развития в дальнейшем. Известно, что частота внутриутробных нарушений роста и развития составляет 8-10%, по данным ВОЗ, и от 5 до 67%, по результатам многочисленных исследований отечественных и зарубежных авторов. Поэтому не случайно именно проблема новорожденных с ВГП и ЗВУР в последние годы приковала к себе внимание значительного количества акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров.

Внутриутробное нарушение роста и развития имеет в своей основе синдром первичной и вторичной плацентарной недостаточности как результат сложной поликаузальной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма в рамках функциональной единой системы "мать-плацента-плод" (Степанов С. А., Исакова М. И. и соавт. 1991).

Первичная плацентарная недостаточность, развивающаяся в момент имплантации яйцеклетки, плацентации или в период раннего эмбриогенеза, связана с анатомическим нарушением строения, расположения, прикрепления хорiona, дефектами васкуляризации или ферментативной недостаточностью децидуальной ткани. Вторичная плацентарная недостаточность встречается во второй половине беременности при сформированной плаценте под воздействием экзогенных по отношению к плоду факторов организма матери, вызывающих острые и хронические нарушения маточно-плацентарного кровообращения.

К факторам высокого риска в отношении ВГ и ЗВУР отнесены невынашивание беременности, связанное с эндокринопатиями матери, преждевременные роды, поздние токсикозы беременных, гипертоническая болезнь, хронические пиелогломерулонефриты, активная фаза ревматизма, ревматические пороки сердца с нарушением кровообращения.

Необходимо иметь в виду, что в период новорожденности распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний среди детей с внутриутробным нарушением роста и развития составляет 80,3%, а смертность среди них вследствие инфицирования в 20 раз выше, чем у зрелых новорожденных. К основным же причинам, обуславливающим высокую неонатальную раннюю детскую смертность при инфекционной патологии таких детей, большинство зарубежных и отечественных исследователей относят клинически диагностированную недостаточность гуморального и клеточного иммунитета.

Учитывая все вышесказанное, мы сочли полезным ознакомить студентов и врачей-интернов с морфологическими особенностями плаценты, иммунной системы плода и новорожденного и других его органов при данной патологии. Анализ опубликованных работ и результаты наших предшествующих исследований позволили уделить особое внимание характеристике морфологических изменений плаценты и органов иммунной системы при ВГП и ЗВУР, обусловленных нефропатией беременных и гипертонической болезнью матери (Степанов С. А., Исакова М. И., Миронов В. А. и др., 1991; Степанов С. А., Кириченко А. К., 1993; Степанов С. А., Забозлаев Ф. Г., 1996; Степанов С. А., Василенко Л. В., 1998).

Недостаточное развитие децидуальной ткани при гормональных нарушениях материнского организма, а также атрофические изменения эндометрия, после повторных абортов приводят к нарушению васкуляризации эндометрия, ухудшению условий имплантации яйцеклетки, аномальному разрастанию хориона, что, в свою очередь, способствует развитию таких выраженных нарушений формы, как пленчатая (pl. membranacea), с добавочными дольками (pl. accesorica), двудольная и многодольная (pl. bivulvulobata), поясная (pl. zonaria), окончатая плацента (pl. fenestrata), неблагоприятное влияние на плод во время беременности и родов оказывает также плацента, окруженная валиком (pl. circumvallata) или ободком (pl. varginata).

При исследовании пуповины обращают внимание на прикрепление ее к плаценте, которое может быть центральным, эксцентричным, краевым, оболочным. Лишь последнее представляет опасность для плода, так как пуповина прикрепляется к оболочкам на расстоянии 1-30 см от края плаценты. При этом кровеносные сосуды, лишенные защитного слоя Вартонова студия, располагаются между амнионом и гладким хорионом и сравнительно легко могут повреждаться.

Таблица 1

Органометрические показатели плацент при ВГ и ЗВУР плода

Группы родильниц	Масса, г	Объем, мл	Площадь маточной поверхности, см ²	ППК
Вторичная плацентарная недостаточность: поздние токсикозы	325±3,42	313±6,03	202±15,3	0,1219±0,004
Гипертоническая болезнь, идеопатическая ВГ	300±30,40	298±1,60	155±18,55	0,1325±0,035
	309±10,8	310±8,10	192±9,12	0,118±0,084
Первичная плацентарная недостаточность	338±26,3	31±24,5	223±8,74	0,1344±0,004

Длина пуповины колеблется от 50 до 60 см. Однако встречаются короткие (20-30 см) и длинные (до 150 см) пуповины. Короткая может обусловить преждевременную отслойку плаценты или при ее наличии - сужение пупочных сосудов. Опасность длинной пуповины связана с возможностью выпадения ее петель из родовых путей или обвитием вокруг частей тела плода.

В 1,4% всех исследований наблюдается отсутствие одной из артерий. Диаметр пуповины при этом уменьшен и колеблется от 0,4 до 1 см (в норме 1,5-2,0 см), длина в среднем равняется 30 см. Реже имеются добавочные артерии в пуповине.

Материнская поверхность в плаценте имеет дольчатое строение. Количество долек (котиледонов) достигает 16-20 штук. В центре плаценты располагаются более крупные и толстые котиледоны, а к периферии дольки уплощаются; в результате этого плацента принимает дискообразную форму.

Плаценты повторнобеременных с анамнезом до 10 медицинских абортотв и самопроизвольных выкидышей имели вид тонких распластанных пластинок дискообразной формы, материнская поверхность которых была гладкой, вследствие наличия мелких уплощенных котиледонов.

При гипертонической болезни, поздних токсикозах беременных маточная поверхность плаценты выглядит неровной, бугристой. Это обусловлено тем, что в центре плаценты располагаются тонкие, мелкие дольки, в то время как на периферии, наоборот, крупные, толстые. Наличие на материнской поверхности стустков крови свидетельствует о частичной преждевременной отслойке плаценты. Стустки крови (гематомы) могут быть одиночными и множественными, крупными и мелкими. По строению и цвету гематом, образованному ими углублению можно высказать предположение о времени развития ретроплацентарных кровоизлияний. При условии преждевременной отслойки плаценты незадолго до родов стустки крови имеют темно-красный цвет, эластичную консистенцию. Стустки однородные, располагаются на одном уровне с остальной частью плаценты, рыхло связаны с подлежащей тканью и легко удаляются. Образовавшееся при этом на поверхности плаценты углубление выражено слабо. При значительной давности процесса стустки крови отличаются своей плотностью, легко крошатся, имеют серо-бурий цвет. После их удаления остаются четко выраженные углубления, повторяющие очертания стустка крови. Прилежащие участки плаценты, особенно в области дна, уплощены.

Размер и масса ретроплацентарных гематом могут быть самыми различными (от 100 до 1200 г). Ретроплацентарное кровоизлияние с преждевременной отслойкой плаценты – весьма тяжелое осложнение беременности, обуславливающее высокую перинатальную смертность.

Частота мертворождения находится в прямой зависимости от величины отслоившейся поверхности плаценты. При отслойке 1/2 поверхности плаценты плод погибает в 100% случаев, при отслойке 1/3 - процент внутриутробной гибели плодов значительно ниже, причем быстрое родоразрешение во многих случаях обеспечивает рождение живого ребенка. Однако это относится к ребенку при нарушении фетогенеза. Плоды же с ВГ и ЗВУР плохо переносят острую асфиксию и поэтому среди них большая интра- и постнатальная смертность.

После осмотра маточной поверхности плаценту помещают на деревянную подставку плодовой поверхностью вниз и разрезают на параллельные сегменты толщиной около 1 см, изучая обнаженную часть.

Плацента на разрезе губчатая, красно-розового цвета. Характер кровенаполнения может быть различным. В отдельных случаях может наблюдаться анемия, имеющая либо диффузный, либо очаговый характер. При последней на материнской поверхности и в толще плаценты обнаруживаются разнот величины бледные участки, как правило, округлой формы и губчатого строения. На фиксированных в формалине плацентах такие участки имеют сероватый или желтоватый оттенок.

Очаговое малокровие тканей плаценты регистрируется при многих патологических состояниях матери и плода и даже в 5% случаев рождения здоровых детей.

Диффузная анемия плаценты характеризуется значительным побледнением ее ткани что на разрезе отчетливо контрастируется с более полнокровной материнской поверхностью. Диффузная ишемия плаценты документирует ишемию плода и развивается при гемолитической болезни новорожденного, особенно при отечной форме, при сифилисе, при трансфузионном синдроме близнецов, при антенатальном мертворождении.

Нередко в плаценте развивается полнокровие, которое, как и анемия, может быть двух вариантов – очагового и диффузного. Очаговая гиперемия проявляется в виде нечетко отграниченных, более или менее плотных участков темно-красного цвета.

Располагаются они чаще в центре плаценты, размер их обычно не превышает 1,5-2,0 см в диаметре.

Очаговая гиперемия весьма часто наблюдается при поздних токсикозах беременных, внутриутробной асфиксии различного происхождения. Однако нередко очаговое полнокровие плаценты выявляется и при рождении живых здоровых детей.

Диффузную гиперемию при наружном осмотре трудно диагностировать, так как плацента всегда богата кровью и часто имеет темно-красный цвет. Не случайно поэтому в большинстве случаев диагноз ставится при микроскопическом исследовании. Диффузная гиперемия плаценты развивается при разнообразных гипоксических состояниях матери (экстрагенитальные заболевания, поздние токсикозы беременности, диабет и др.), нарушении маточно-плацентарного кровообращения вследствие затруднения оттока крови по пупочной вене.

Наряду с описанными изменениями может развиваться отек плаценты, вследствие чего увеличиваются ее размер и масса: на разрезе – орган малокровный, бледно-красный или желтоватый. Чаще всего отек плаценты наблюдается при отечной форме гемолитической болезни, токсоплазмозе, диабете, сифилисе, при позднем токсикозе беременных. При поздних токсикозах отек, как правило, имеет очаговый характер, в других же случаях чаще диффузный.

При патологических состояниях женщины, сопровождающихся гипертензиями (гипертоническая болезнь, нефропатия II, III ст., эклампсия и др.), сочетание очагов анемии и полнокровия обуславливает неравномерное кровенаполнение, проявляющееся пестрой тканью плаценты из-за чередования багрово-красных фокусов с участками розового и бледно-розового цвета.

В толще плаценты, преимущественно в периферических котиледонах, нередко, особенно при поздних токсикозах беременных, гипертонической болезни, обнаруживаются белые инфаркты. Обычно они располагаются ближе к маточной поверхности. Как правило, они клиновидной формы, белого цвета, изредка с желтоватым оттенком.

Значительно реже, чем инфаркты, в плаценте выявляются межворсинчатые тромбы. Локализуются они преимущественно в толще плаценты, не выбухая над поверхностями ни базальной, ни хориальной пластинок. Развившиеся незадолго до родов, тромбы обычно имеют темно-красный цвет, блестящую поверхность разреза и четкие границы. Такие тромбы после их удаления оставляют углубление, повторяющее форму тромба.

Старые тромбы желтоватого цвета, слоистые, крошатся, при удалении выделяются не целиком, а частями. Края и дно углубления плотные, сероватого цвета, по виду в этих участках ткань плаценты напоминает соединительнотканную капсулу.

Важную роль, как в расшифровке патогенеза ВГ и ЗВУР, так и установлении патологии беременности, играет микроскопическое исследование плаценты. В процессе описания выявленных в плаценте изменений, безусловно, следует придерживаться разработанной нами схемы.

Целесообразно начинать микроскопическое изучение плацент по определенной схеме с хориальной пластинки, затем охарактеризовать морфологическую картину ворсинчатого хориона, описав вначале изменения в эпителиальном покрове и в строении ворсин. После ворсинчатого пространства закончить описание плаценты характеристикой базальной пластинки.

Хориальная пластинка имеет толщину от 100 до 400 мк. Со стороны плодовой поверхности она покрыта амионом, цилиндрический эпителий которого отделен базальной мембраной от соединительной ткани пластинки. В толще последней располагаются ветви артерий и вены пуповины.

Стенки сосудов, особенно артерий, при позднем токсикозе беременных и реже - при гипертонической болезни - склерозированы. Склеротические изменения при указанных патологических состояниях матери регистрируются и в толще самой хориальной пластины. Исследуя состояние кровеносных сосудов, степень кровенаполнения, наличие тромбов. Внутрисосудистый тромбоз крупных сосудов может быть причиной тяжелого состояния

плода. При наличии в хориальной пластинке воспалительной реакции оцениваются ее морфологические проявления, отмечаются локализация, степень распространения.

Хориальная пластинка от межворсинчатого пространства отделена фибриноидом (слой Ланганса) толщиной от 20 до 50 мк с сохранившимися в нем элементами трофобласта. При длительном течении токсикоза беременных слой Ланганса заметно утолщен.

Все ворсинки покрыты трофобластическим эпителием. Последний на ранних стадиях беременности имеет двухслойное расположение. Глубокий клеточный слой имеет название – цитотрофобласт, поверхностный – синцитиотрофобласт. Цитотрофобласт представлен клетками Ланганса, которые имеют кубическую форму. Из этих клеток путем слияния в сплошную протоплазматическую массу с большим количеством ядер развивается поверхностный слой – хориальный симпласт. По мере развития беременности цитотрофобласт постепенно исчезает и к моменту родов ворсины, как правило, покрыты лишь одним слоем (синцитиотрофобластом). Однако и при завершенной беременности удается выявить единичные клетки Ланганса.

При патологическом течении беременности, родов, заболеваний плода постоянно отмечаются разнообразные изменения в хориальном эпителии. Так, в случае невынашивания беременности и изосерологической несовместимости между кровью плода и матери, диабете, сифилисе, токсоплазмозе четко выявляется двухслойное расположение хориального эпителия. При поздних токсикозах беременных, при эндокринопатиях, гипертонической болезни у матери многие ворсины покрыты синцитиотрофобластом, под которым располагаются, иногда в значительном количестве, клетки Ланганса. Встречаются ворсины, полностью лишённые хориального эпителия.

При гипоксии плода, самого различного происхождения и вида, наблюдается выраженная пролиферация синцитиотрофобласта с образованием очаговых разрастаний клеточных масс с формированием “синцитиальных почек”. Количество же синцитиокапиллярных мембран снижено.

Строма ворсин образована соединительной тканью, причем у 5-6 недельного эмбриона эта ткань в основном представлена ретикулиновыми волокнами, среди которых имеются единичные, редко расположенные коллагеновые волокна, но преобладают многоотростчатые клетки типа фибробластов. С прогрессированием беременности количество клеток уменьшается, их заменяют дифференцированные фибробласты и фиброциты, нарастает количество коллагеновых волокон. Особенно много фиброзной ткани выявляется в крупных ворсинах, меньше – в ворсинах среднего и совсем мало (нередко и вовсе отсутствует) в терминальных ворсинках.

При невынашивании беременности, связанном с эндокринопатиями матерей, основную массу ворсин представляют промежуточные незрелые формы с широким синцитиальным слоем, центрально расположенными расширенными и полнокровными артериолами и венами, без светомикроскопически идентифицируемой мышечной оболочки. Единичные стромальные клеточные элементы обнаружены в фиброзной сети, клетках Кашенко-Гофбауэра.

Привычное невынашивание после перенесенных многочисленных абортос сопровождается преждевременным созреванием, фиброзированием и склерозированием промежуточных и терминальных ворсин, которые уменьшены в размерах. Строма их представлена мелкопетлистой сетью коллагеновых волокон с большим количеством веретенообразных фиброцитов.

При поздних токсикозах беременных, гипертонической болезни в плаценте также обнаруживаются склерозированные ворсины. Склероз стромы ворсин характеризуется избыточным появлением коллагеновых волокон в интерстиции, в стенках сосудов, что сопровождается их утолщением, сужением с явлениями гиалиноза и облитерации просвета, с выраженной пролиферацией эндотелия.

Параллельно с развитием коллагеновых волокон в толщу ворсин со стороны хориальной пластинки входят ветви пупочной артерии, которые распадаются на

капиллярную сеть. Капилляры переходят в венозную систему плаценты. В артериях стволых ворсин мышечная стенка состоит из одного гипертрофированного циркуляторного слоя. Вены отличаются лишь меньшей толщиной мышечного слоя. Внутренний слой стенки сосудов представлен однослойным эндотелием; подэндотелиального слоя нет, но имеются PAS-позитивные фибриллы.

При изучении состояния стромы ворсин следует обратить внимание на характер васкуляризации наряду с общим количеством кровеносных сосудов (в ворсинах разного размера количество их неравномерное).

Тяжелым препятствием для компенсаторно-приспособительных реакций сосудистого русла являются как первичная гиповаскуляризация ворсин при первичной плацентарной недостаточности, так и нарушение их созревания при нефропатии беременных. Различные их виды мы наблюдали в плацентах гипо- и нормотрофичных новорожденных, однако при ВГ и ЗВУР таких ворсин встречалось больше. Ворсины имели рыхлую, миксоидную строму со слабо развитой сосудистой сетью и чередовались со зрелыми терминальными ворсинами, что свидетельствовало о нарушении созревания ворсинчатого хориона, протекающего по диссоциированному типу.

Следует отметить, что в случаях отсутствия закладки сосудов развитие беременности невозможно. При недостаточной васкуляризации ворсинчатого хориона беременность может продолжаться. Однако в функциональном отношении такая плацента неполноценна, и в зависимости от количества васкуляризованных ворсин беременность заканчивается рождением либо гипотрофичного ребенка, либо мертворожденным плодом.

Избыточное образование кровеносных сосудов может иметь диффузный или ограниченный характер. Диффузная форма характеризуется наличием в строме многих ворсин, преимущественно крупных и средних, большого числа капилляров и сосудов более крупного калибра с расширенными, заполненными кровью просветами. Такой вид сосудистой патологии наблюдается при гипертонической болезни, позднем токсикозе беременных, особенно при длительном течении.

Ограниченные формы чаще представляют собой доброкачественные опухоли типа гемангиом. Крупные гемангиомы, 5-7 см в диаметре, выявляются при наружном осмотре плаценты. Мелкие – часто остаются незамеченными и обнаруживаются при гистологическом исследовании.

В процессе микроскопического изучения плаценты обращают внимание на характер и степень кровенаполнения. При этом может констатироваться либо ишемия ворсинчатого хориона, характеризующаяся исчезновением из кровеносных сосудов ворсин крови, спадением просвета сосудов, либо полнокровие. При полнокровии кровеносные сосуды расширяются, просветы их заполняются эритроцитами. При выраженном полнокровии создается впечатление, что строма ворсин состоит только из эритроцитов, окруженных по периферии синцитием. Полнокровие ворсин нередко сочетается с диапедезными кровоизлияниями. При этом вокруг полнокровных сосудов располагаются одиночные или в большом количестве эритроциты.

Отек ворсин проявляется увеличением их в объеме, при этом форма их становится фестончатой. Строма отечных ворсин разрыхлена, капилляры чаще малокровны, сдавлены, реже сохраняют обычную форму. Стенки кровеносных сосудов отечны.

Микроскопически постоянно выявляются различной степени выраженности фибриноидные изменения.

Значительное количество фибриноидно-измененной стромы наблюдается при эндокринопатиях матерей, поздних токсикозах беременных, меньше – при гипертонической болезни, и крайне мало – при неосложненной беременности. Зона фибриноидной дегенерации основного вещества соединительной ткани ворсин диффузно окрашивается эозином и представлена гомогенными структурными образованиями.

В отдельных случаях развивается воспаление плаценты. Диагноз плацентита ставится только при микроскопическом исследовании. Воспаление может наблюдаться одновременно во многих элементах плаценты. В зависимости от локализации

воспалительного очага различают: виллузит, интервиллузит, базальный децидуит, плацентарный хориоамнионит, может быть фузкулит.

В плаценте чаще всего наблюдаются экссудативные формы воспаления, преимущественно серозно-гнойного характера. При микроскопическом исследовании выявляются расширение просвета сосудов, красное стояние лейкоцитов, выход их за пределы стенки сосудов. Иногда отмечаются и пролиферативные изменения эндотелия сосудов, вплоть до облитерирующего эндартериита. Подобное воспаление наблюдается при большинстве бактериальных инфекций. При гриппе, парагриппе возможно развитие серозно-геморрагического или фибринозного воспаления. При сифилисе, листериозе в последе развивается альтернативная реакция в виде милиарных очагов некроза. При цитомегалии, туберкулезе, листериозе может развиваться продуктивное воспаление с формированием гранулем.

После изучения состояния ворсин обращают внимание на межворсинчатое пространство. Последнее при отеке, полнокровии ворсин сужено. Сужение межворсинчатого пространства может произойти и в результате появления новых мелких терминальных ворсин. Склероз ворсин обуславливает расширение межворсинчатого пространства.

При доношенной неосложненной беременности и рождении здорового ребенка межворсинчатое пространство свободно от крови. Наличие в нем крови указывает на престаз или стаз.

При поздних токсикозах беременных, гипертонической болезни нередко в межворсинчатом пространстве выявляются нити фибрина, отдельные элементы или пласты десквамированного хориального эпителия.

Среди других компонентов плаценты следует обратить внимание на периферический трофобласт и участки "склеенных" ворсин, в которых группа терминальных или несколько створчатых ворсин тесно прилежат друг к другу, а фибриноид, расположенный между ними, исключает циркуляцию крови. В таких ворсинах виден хориальный эпителий, слабее воспринимающий окраску, капилляры, вены и артериолы. Периферические трофобластические элементы включают компактные островки и изолированные части септ вместе с покрывающим их фибриноидом. Компактные островки состоят из разбросанных или тесно расположенных трофобластических клеток. Некоторые из них образуют железистоподобные структуры с рыхлым розоватым содержанием или микрокистозные пласты. Нередко в составе островков встречаются замурованные ворсинки с выраженными дистрофическими изменениями вплоть до некроза. Островки и в толще, и по краям пронизаны фибриноидом, который в некоторых местах как бы окутывается или выстилается синцитием.

Заканчивается микроскопическое исследование плаценты изучением базальной пластинки. Децидуальная оболочка несколько утолщена, особенно при первичной плацентарной недостаточности, при поздних токсикозах беременных, за счет отека и разволокнения ее соединительнотканного остова. В пластинке выявляются очаги фибриноидных изменений, очаговое или диффузное скопление лимфоцитов, участки обызвествления. Она содержит большие и малые децидуальные клетки, которые в местах отложения фибриноида располагаются в виде островков, обнаруживая дистрофические изменения в виде вакуолизации, сморщивания.

Широко распространенным и общепризнанным методом исследования плаценты, позволяющим объективизировать наблюдаемые в ней структурные изменения, является морфометрический.

Анализ морфо-стереометрических данных свидетельствует, что удельный объем хориальной пластинки (ХП) достоверно увеличивается от края плаценты к параумбиликальной зоне, причем только в группе нефропатий и при идеопатической ВГ (соответственно $- 5,64 \pm 0,57$ и $8,37 \pm 0,67$) он был ниже контрольных показателей ($9,23 \pm 0,86$), при гипертонической болезни, эндокринопатиях у матери отмечался рост объемной доли ХП (соответственно $10,10 \pm 0,3$ и $10,93 \pm 0,26$).

Величина объема МВП определяется также наличием фибриноида в нем. Удельный объем последнего возрастает при нефропатиях беременных ($1,48 \pm 0,08$) и идеопатической ВГ и ЗВУР, но не выходит за пределы недостоверных различий в этих группах при сравнении между собой. При ППН отмечается рост материнского фибриноида особенно при эндокринопатиях беременных до $3,68 \pm 0,25$.

Общий объем фетальнососудистого русла имеет сниженные показатели только при нефропатиях беременных, оставаясь нормальным и даже повышенным при ГБ, идеопатической ВГ и ЗВУР плода, при эндокринопатиях беременных. Во всех этих группах достоверно снижены сосудистый и мембранный индексы (СИ и МИ). Величина МИ в 10-14 раз меньше таковой при нормально протекающей беременности.

Удельный объем хориального эпителия (ХЭ) и синцитиальных “почек” (СП) в группах с вторичной плацентарной недостаточностью достоверно снижен при сравнении с нормально протекающей беременностью. Наименьший объем ХЭ и СП обнаружен при гипертонической болезни ($3,93 \pm 0,54$).

При первичной плацентарной недостаточности объемная доля ХЭ и СП увеличивалась до $11,313 \pm 0,12$.

Другим важным компонентом ворсинчатого хориона является интерстиций. Величина показателя его удельного объема находится в диапазоне $18,64 \pm 2,99 - 22,80 \pm 1,85$ при гипертонической болезни и идеопатической ВГ, что достоверно неотличимо от такового в плацентах нормотрофичных плодов и новорожденных. При первичной плацентарной недостаточности и нефропатиях беременных отмечалось повышение объемной доли стромального компонента ворсинчатого хориона от $23,97 \pm 0,32$ до $25,41 \pm 1,25$.

Объем же его фибриноидно измененных участков в 2-5 раз превышает величину этого показателя при нормально протекающей беременности с рождением ребенка без признаков внутриутробного нарушения роста и развития.

Среди других компонентов плаценты, выполняющих важные функции, обеспечивающие нормальное течение беременности и развитие плода, находится периферический трофобласт (ПТ). Объем его также имеет дефицит (максимальный при гипертонической болезни матери) в плацентах новорожденных с ВГ и ЗВУР.

При гипертонической болезни базальная пластинка (БП) имеет тенденцию к сужению, а при нефропатиях беременных первичной плацентарной недостаточности – к расширению.

Истинно патологические изменения, такие, как инфаркты, кальцификаты, воспалительные инфильтраты и “склеенные” ворсины отмечены во всех группах. Инфаркты занимали наибольший объем при поздних токсикозах беременных и гипертонической болезни. Достоверно наименьшими по занимаемому удельному объему оказались инфаркты, кальцификаты и воспалительные инфильтраты при идеопатическом характере ВГ и ЗВУР.

Удельный объем “склеенных” ворсин при нефропатии, эндокринопатиях беременных и идеопатическом нарушении роста и развития был почти одинаковым, но в 2 раза превышал таковой при гипертонической болезни и в 3 раза - при нормально протекающей беременности.

Представленные выше сведения о морфологических особенностях плаценты при ВГ и ЗВУР плода свидетельствуют о нарушении ее гистофункциональной активности. Все выявленные изменения можно объединить в 3 группы: а) дефицит органомерических показателей и аномалии формы плаценты; б) увеличение, по сравнению с контролем, числа белых инфарктов и межворсинчатых тромбов; в) микроскопические изменения в ворсинчатом хорионе.

Следует отметить, что, если наличие изменений в первых двух группах указывает на ухудшение трансплацентарного обмена, то морфологические нарушения в третьей и четвертой группах в функционировании плаценты неоднозначны. Нельзя согласиться с подходом большинства исследователей, оценивающих микроскопические изменения либо

как компенсаторно-приспособительные, либо как патологические, дезадаптационные. Такое категорическое утверждение в отношении плаценты неприемлемо. Дело в том, что в ней осуществляется большое количество разнообразных функций, главными среди которых являются транспортная, барьерная (в том числе иммунологической защиты), гормональная. Причем все они осуществляются на одной и той же структурной основе ворсин (хориальный эпителий, его базальная мембрана, интерстиций, базальная мембрана сосудов, эндотелий); априори можно утверждать, что подобный универсализм структурной организации плаценты в случаях ее перестройки для повышения эффекта одной функции невольно должен отрицательно сказаться на другой. Морфологическими признаками, определяющими повышение транспортной функции, являются: увеличение количества полнокровных ворсин, смещение кровеносных сосудов к базальной мембране хориального эпителия с образованием синцитиокапиллярных мембран. Таким образом, создаются все условия, сближающие до минимума кровь матери и плода.

Барьерная функция вообще и функция иммунологической защиты, в частности, осуществляются на той же материальной основе, что и транспортная, но с обратным знаком. При этом кровь матери и плода разобщены до максимума. Морфологическим компонентом, наиболее эффективно обеспечивающим барьерную функцию, является: широкий слой хориального эпителия, часть которого фибриноидно превращена и уплощена. Фибриноидное вещество внутри плаценты имеет смешанное плодово-материнское происхождение: в образовании его участвуют клетки децидуальной оболочки и трофобласта, а также плазма крови матери. Фибриноидный слой содержит сульфатированные протеогликаны, которые имеют отрицательный заряд, а поэтому отталкивают материнские лимфоциты, мембрана которых несет тоже отрицательный заряд. Таким образом, киллерные Т-лимфоциты, даже если они активно образуются в материнском организме, будут электростатическими силами удерживаться от соприкосновения с поверхностью трофобласта. Не исключено, что в данном регионе нейтрализуются те отцовские антигены, которые присущи плоду, ибо фибриноидный слой сам по себе не иммуногенен.

Нет сомнения, что гормоны плаценты являются в то же время и иммуномодуляторами. Так, прогестерон автономно синтезируется плацентой, он необходим для метаболизма фетальной печени, оказывает стимулирующее воздействие на кору надпочечников, а также поддерживает локальную иммунодепрессию в плаценте, избирательно блокируя активированные Т-клетки.

Плацентарный лактоген угнетает пролиферативный ответ Т- и В-лимфоцитов человека, а иммуносупрессорное действие очищенной β -субъединицы хорионического гонадотропина (ХГ) доказано с достаточной очевидностью. Кроме того, местная высокая концентрация ХГ, достигаемая именно в плаценте, определяет локальную иммуносупрессию в области отграничения тканей эмбриона от матери.

Анализ собственных данных и данных литературы позволяет считать, что при поздних токсикозах беременных, гипертонической болезни и других заболеваниях матери и плода в плаценте регистрируются самые разнообразные морфологические сдвиги, способствующие изменению ее гистофункциональной активности. Однако с полной достоверностью оценить степень нарушения этой активности только на основании качественной характеристики морфологических изменений в плаценте затруднительно. Поэтому нами был проведен стереохимический анализ, документирующий транспортную функцию плаценты по удельному объему сосудистого русла ворсин, по сосудистому и мембранному индексу; барьерную — по удельному объему хориального эпителия, материнского и плодового фибриноида, интерстиция; гормональную — по удельному объему хориального эпителия, синцитиальных "почек", периферического трофобласта.

Анализ стереохиметрических исследований показал, что при ВГ и ЗВУР плода в плаценте имеет место снижение не только транспортной (выраженный дефицит удельного объема сосудистого русла при нефропатиях беременных, сосудистого и мембранного индексов во всех группах), но и гормональной функции (дефицит объема хориального

эпителия, синциотальных "юночек", периферического трофобласта), а также повышение функции иммунологической защиты (за счет увеличения объема материнского и плодового фибриноида).

Таким образом, изложенные выше данные позволяют заключить, что при ВГ и ЗВУР плода в плаценте развиваются морфологические изменения, снижающие эффект транспортной и гормональной функции, что, надо полагать, обуславливает нарушение фетогенеза.

Глава 2. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ОРГАНОВ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА И РАЗВИТИЯ

Основным критерием, свидетельствующим о ВГ и ЗВУР плода, служит дефицит его антропометрических показателей: массы и длины тела, окружности головы и груди. Перечисленные показатели у доношенных новорожденных в случаях неосложненной беременности соответственно равняются 340,88 ± 54,5; 51,56 ± 0,27; 35,54 ± 0,10; 34,81 ± 0,13. Сопоставления этих показателей с таковыми в случаях ВГ и ЗВУР плода отражены в табл. 1.

Таблица 1

Основные параметры физического развития ВГ и ЗВУР

Состояние ребенка	Гипотрофия плода			ЗВУР
	I ст.	II ст.	III ст.	
Масса тела, г	2800,0±42,0	2666,7±33,7	2621±46,9	2243,9±70,2
Длина тела, см	48,78±0,28	48,33±0,56	49,885±0,33	46,09±0,54
Окружность головы, см	32,57±0,56	32,61±0,56	31,15±0,33	30,97±0,53
Окружность груди, см	31,5±0,42	31,86±0,39	30,27±0,32	30,02±0,28

Эти данные демонстрируют наличие высокого достоверного дефицита всех основных параметров физического развития ребенка с ВГ любой степени тяжести или ЗВУР. Наиболее выражен дефицит массы, длины тела, окружности головы и груди у новорожденных с ЗВУР. При сопоставлении показателей новорожденных с ЗВУР и II степенью ВГ масса и длина тела при ЗВУР были достоверно снижены, а окружность головы и груди имела только тенденцию к снижению, но последняя не была достоверной. При ВГ I степени масса новорожденного превышала такую же при II и III степени, когда она достоверно неразличима.

Длина тела идентична при I - II степени ВГ и возрастает при III степени. Такая динамика этих показателей (массы и длины тела) демонстрирует увеличение дефицита массы тела по отношению к его длине в направлении от I - III степени ВГ.

При наружном осмотре новорожденных с ВГ и ЗВУР кожные складки отвисают из-за уменьшения или отсутствия клетчатки; отчетливо выступают ребра, западает живот. Масса головного мозга новорожденных контрольной группы составляет 436,02±12,38.

При определении массы мозга у детей с ВГ и ЗВУР было установлено, что только при нефропатическом происхождении нарушений роста и развития она достоверно неотличима внутри этих групп; но значительно снижена по отношению к контролю и группе сравнения. Во II и III группах масса головного мозга при ЗВУР имела более выраженный дефицит по сравнению с контролем (соответственно 235,17 ± 15,29 и 261,25 ± 19,43); при макроскопическом исследовании мозга постоянно отмечались отек, полнокровные мягких мозговых оболочек с выраженными субарахноидальными кровоизлияниями: извилины узкие, борозды более глубокие по сравнению с эуτροφичными детьми.

У плодов и новорожденных с ВГ и ЗВУР в подкорковых образованиях, преимущественно в зрительных буграх, отчетливо выявляется отек в виде щелей,

располагающихся по ходу сосудов. Отек мозга сопровождается также скоплением в его желудочках прозрачной жидкости.

При микроскопическом исследовании мягкая мозговая оболочка нередко отечная, пропитана белками плазмы с примесью эритроцитов. Кровенаполнение вещества мозга носит "мозаичный" характер. Просвет сосудов расширен, заполнен эритроцитами либо плазмой. Вокруг кровеносных сосудов — щели, подтверждающие наличие периваскулярного отека. Нечеткое разделение коры на отдельные слои и изменение нервных клеток головного мозга младенцев с ВГ и ЗВУР обнаруживаются весьма часто. Наряду с нейронами, имеющими обычное строение, встречаются пикнотические, с диффузно окрашенной цитоплазмой, а также набухшие округлой формы с эктопированным ядром и очаговым или тотальным хроматолитом. Постоянно в поле зрения удается обнаружить единичные клеточки. Вокруг погибших, а также дистрофически измененных клеток наблюдается очаговая пролиферация глии.

Вместе с описанными выше изменениями в головном мозге плодов и новорожденных с ВГ и ЗВУР на всем протяжении субэпендимальной зоны выявляются скопления недифференцированных клеток. Последние, следуя широкой полосой сразу же за эпендимой, спускаются часто в глубь мозга, где в виде муфт окружают кровеносные сосуды или образуют изолированные очаги. Основная масса таких скоплений представлена мелкими, округлой формы клетками с гиперхромными ядрами. Среди недифференцированных клеток встречаются единичные гистиоциты, лимфоциты, гипертрофированные астроциты.

Скопления недифференцированных клеток в субэпендимальных отделах головного мозга нормотрофичных младенцев встречаются весьма редко.

Наряду с наличием зародышевого слоя в головном мозге детей с ВГ и ЗВУР достаточно часто наблюдается многослойное расположение эпендимального эпителия боковых желудочков, сопровождающееся сосочковым разрастанием. Иногда в субэпендимальных зонах выявлялись железистоподобные структуры.

Масса легких у интранатально и неонатально погибших детей с ВГ и ЗВУР во II и III группах снижена ($0,05 < P < 0,001$); в I группе она снижена только при ЗВУР ($P < 0,05$) до $39,13 \pm 2,98$. Однако достоверных различий этого показателя при ВГ и ЗВУР в каждой исследуемой группе выявить не удалось. Максимальный дефицит массы легких, по сравнению с контролем ($52,83 \pm 4,20$), регистрировался при ЗВУР гипертонического и идеопатического происхождения (соответственно $32,40 \pm 2,78$ и $35,16 \pm 2,06$).

Легкие интранатально погибших детей с нарушениями роста и развития (при отсутствии реанимационных мероприятий) плотные, слегка поджаты к корню. В контрольной группе легкие полнокровны со множественными очаговыми кровоизлияниями под плеврой. При ВГ и ЗВУР степень полнокровия выражена слабо. Гистологически у плодов с ВГ и ЗВУР отмечаются неравномерное полнокровие, спадение большинства альвеол легких.

Легкие неонатально умерших новорожденных с ВГ и ЗВУР расправлены, на поверхности разреза выявляются темно- и светлоокрашенные участки, местами уплотненные, что создает пестрый вид.

При микроскопическом изучении таких участков легких выявляются резкое неравномерное полнокровие, наличие очагов ателектаза и эмфиземы, расправленных и полурасправленных альвеол, а также гиалиновых мембран.

Болезнь гиалиновых мембран характеризуется накоплением в альвеолах и альвеолярных ходах гомогенных масс, которые в виде широких лент (мембран) прилегают к эпителиальной выстилке. Иногда мембраны отходят от стенок альвеол и бронхиол, свободно располагаясь в их просвете. Появление гиалиновых мембран сопровождается развитием в альвеолярном и бронхиальном эпителии дистрофических и некротических изменений с последующей его десквамацией.

Строение гиалиновых мембран зависит от времени наступления смерти после родов. Так, у младенцев, проживших не более суток, выявляется типичное, описанное выше

поражение легкии: через 1,5-2 суток отмечается лизис мембран, и они в большинстве случаев выступают не в виде непрерывных лент, а в форме глыбок.

У новорожденных без ВГ и ЗВУР гиалиновых мембран в легких мы не наблюдали.

Масса сердца у детей с ВГ и ЗВУР достоверно снижена во всех трех группах до $13,09 \pm 0,92$ при $20,73 \pm 0,92$ в контроле.

Сердце всех исследуемых новорожденных округлой формы с большим поперечным диаметром. Верхушка его, как правило, образована правым желудочком. Баталлов проток и овальное отверстие не зарашены.

Различий в других морфометрических характеристиках как между I, II, III группами, так и внутри каждой группы, обнаружить не удалось.

Сердце плодов с ВГ и ЗВУР характеризуется неравномерным кровенаполнением; в миокарде выявляют отек интерстиция, вакуолизацию цитоплазмы кардиомиоцитов. Изредка, вблизи кровеносных сосудов, отмечаются очаговые скопления эритробластов и миелобластов, а также отдельных созревающих и зрелых миелоидных клеток с нейтрофильной и эозинофильной зернистостью.

Несмотря на то что печень зуртрофичных доношенных плодов и новорожденных относительно велика (ее масса в контроле составила $166,67 \pm 9,75$ г.), у $SGA = \text{детей}$ она имеет как относительный, так и абсолютный дефицит по массе. Последний наиболее выражен у плодов и новорожденных с ВГ и ЗВУР II группы (до $56,9 \pm 9,56$). Печень у детей с ВГ и ЗВУР умеренного кровенаполнения, у нормотрофичных же новорожденных – резко полнокровная, с мелкими капиллярными кровонзлияниями.

При гистологическом исследовании обнаруживается умеренно выраженный отек, сопровождающийся утолщением и пропитыванием плазмой стенок кровеносных сосудов. Нередко отмечались прекапиллярный отек, расширение пространств Диссе, разволокнение междольковой соединительной ткани, пропитывание ее плазмой.

Постоянно выявляются дистрофические изменения в гепатоцитах, при этом многие из них увеличиваются в размере, набухают. Цитоплазма таких клеток приобретает сетчатый вид, в ней появляются вакуоли, включения белковой и жировой природы.

В междольковой соединительной ткани печени $SGA = \text{детей}$ и внутри долек по ходу капилляров постоянно выявляются скопления эритробластов и миелобластов.

Печень младенцев без нарушений роста и развития характеризуется резким застойным полнокровием. Повышенное кровенаполнение отмечается особенно в венах, расположенных в междольковой соединительной ткани. Гепатоциты, как правило, сохраняют обычное строение, однако в их цитоплазме выявляется белковая зернистость. Очаги кроветворения в дольках и междольковой соединительной ткани представлены единичными клетками.

Масса почек при ВГ и ЗВУР не превышала $21,95 \pm 1,44$ (против $29,07 \pm 0,68$ в группе контроля) и была снижена как при ВГ, так и при ЗВУР. Снижение массы почек наиболее выражено во II группе. Различий в других морфометрических характеристиках почек в зависимости от ВГ или ЗВУР не обнаружено.

Почки новорожденных имеют дольчатое строение, которое особенно хорошо выражено при ВГ и ЗВУР. Из-за слабого развития паранефральной жировой клетчатки и наличия большого количества рыхлой соединительной ткани почки довольно подвижны.

На разрезе строение коркового и мозгового вещества выражено отчетливо. В случаях интранатальной смерти нормотрофичных плодов почки полнокровны, у плодов с ВГ и ЗВУР кровенаполнение выражено слабее. В почках некоторых новорожденных, скончавшихся на 2-3-и сутки, обнаружены мочекаислые инфаркты.

Микроскопически у новорожденных и плодов с ВГ и ЗВУР отмечаются нерезко выраженное полнокровие, дистрофические изменения в эпителии извитых канальцев. У плодов и новорожденных с ВГ и ЗВУР в корковом слое с большим постоянством выявляются недифференцированные клубочки. Степень их выраженности различна, однако количество недифференцированных клубочков тем больше, чем значительнее степень

тяжести ВГ и ЗВУР. Они располагаются не только в субкапсулярном слое, но и в толще коры и даже мозговом слое.

В почечной ткани у младенцев с ВГ и ЗВУР выявляются очаги экстрамедулярного кроветворения. В случаях нарушений роста и развития регистрируются резко выраженное полнокровие, экстравазаты, незначительно выражены дистрофические изменения в нефронах.

Масса надпочечников при ВГ во всех группах превышает таковую при ЗВУР (до $8,17 \pm 0,85$). При гистологическом исследовании обнаруживались огрубение аргирофильного каркаса, выраженное полнокровие, расширение синусоидов зародышевой зоны, усиление мозаичности ее паренхимы. Отмечалось достоверное уменьшение ее ширины до $617,10 \pm 9,67$ мкм у плодов и до $586 \pm 11,85$ мкм у новорожденных. В definitivoной коре надпочечных желез в большом количестве выявлялись аденоматозные узелки, состоящие из клеток клубочковой и пучковой зон.

Щитовидная железа макроскопически у всех исследованных умерших младенцев имеет обычное строение. Масса ее снижена как при ВГ, так и при ЗВУР различного генеза. При ЗВУР тенденция к снижению массы более выражена (до $0,89 \pm 0,11$ при $1,85 \pm 0,10$ в контроле) (Степанов С. А., Кириченко А. К., 1993).

О характере и степени участия щитовидной железы в процессах ante- и постнатальной адаптации можно судить по ее гистологическому строению. Морфологически, выделяя десквамативный переходный, коллоидный типы строения щитовидной железы, полагают, что первый тип является морфологическим выражением высокой гисто-функциональной активности, переходный – средней, а коллоидный – низкой.

При десквамативном типе паренхима железы состояла из мелких фолликулов, заполненных слушными клетками фолликулярного эпителия; коллоид отсутствовал. При коллоидном типе паренхима железы представлена округлыми фолликулами различной величины, выстланными кубическим эпителием. В просвете фолликулов находится жидкий коллоид. Переходный тип характеризуется наличием фолликулов, содержащих коллоид и заполненных десквамированным эпителием. У SGA-детей преобладающими оказались переходный и десквамативный варианты состояния паренхимы железы, у нормотрофичных плодов – коллоидный.

Масса поджелудочной железы у плодов и новорожденных с нарушениями роста и развития достоверно снижена и не превышает $2,56 \pm 0,21$ (по сравнению с $4,25 \pm 0,28$ в контроле). Достоверных различий между ВГ и ЗВУР в массовой характеристике железы не выявлено. Гистологически у SGA-детей обнаружены гипоплазия островков Лангерганса, а иногда и уменьшение их количества, дистрофические изменения эпителиальных клеток выводных протоков, кровоизлияния.

Масса гипофиза была наиболее вариabельной и достоверно не отличалась от таковой у нормотрофичных плодов и новорожденных.

Ядро окостенения у детей с внутриутробными нарушениями роста и развития в дистальном эпифизе бедренной кости имели размеры 4-3 мм, то есть наполовину меньше, чем в контроле. При III степени ВГ у 47% детей и у 50,1% детей с ЗВУР ядро окостенения верхнего эпифиза большеберцовой кости вообще отсутствовало.

Таким образом, результаты исследования внутренних органов плодов с ВГ и ЗВУР позволяют заключить, что наиболее четкие признаки нарушения внутриутробного развития и дифференцировки органов и тканей гистологически выявляются в головном мозге, печени, почках и оцениваются нами как признаки незрелости.

Глава 3. Морфологическое состояние органов иммуногенеза при внутриутробных нарушениях роста и развития плода

Учитывая, что инфекционно-воспалительные заболевания наиболее часто служат причиной смерти новорожденных с внутриутробными нарушениями роста и развития, а также наличие у них недостаточности гуморального и клеточного иммунитета, мы

приводим описание морфологии органов иммунной системы. Она была исследована морфометрическими, гистоэнзиматическими методами (с выявлением конечного продукта реакции неспецифической α -НЭ в цитоплазме лимфоцитов Т-популяции – специфический маркер Т-лимфоцитов), иммуофлюоресцентно с выявлением прямым методом Кунса IgA, IgM, IgG – позитивных В-лимфоцитов.

У всех интранатально погибших и умерших новорожденных с ВГ и ЗВУР вилочковая железа имела дольчатое строение, мягкоэластичную консистенцию, белорозовый цвет на разрезе. Капсула вилочковой железы гладкая, блестящая, плотноэластической консистенции, пульпа темно-красного цвета на разрезе. Абсолютная масса тимуса при ВГ и ЗВУР плода в 1,9-4,8 раза меньше таковой у нормотрофичного ребенка. Наиболее выраженный дефект его массы по сравнению с контролем был обнаружен при ЗВУР (максимально во II группе) до $3,45 \pm 0,87$ при $16,58 \pm 1,48$ в контроле.

При ЗВУР в I и II группе также выявлялось достоверное снижение массы тимуса по сравнению с ВГ. В III группе такое различие не было достоверным.

У недоношенных и мертворожденных плодов 28-30 недель вилочковая железа имела незрелую структуру, состояла из железистых долек, представленных пластинами ретикулоэпителия, лимфоцитами. Незавершенное созревание вилочковой железы, как свидетельство задержки созревания, проявлялось также наличием небольших долек, умеренно заселенных лимфоцитами с хорошо различимым камбиальным слоем ретикулоэпителия, распложенного на периферии. В более поздние периоды у младенцев при недоношенности имеется хорошо различимое корковое и мозговое вещество, но слабо и или умеренно заселенное лимфоцитами. По мнению Т. Е. Ивановской (1989), у детей с незрелой вилочковой железой атрофия тимуса протекает атипично, без выраженного коллапса долек, но с отчетливой активацией ретикулоэпителия железы и новообразованием тимических телец. В тяжелых случаях акцентальной инволюции вилочковой железы возникают трудности дифференциации приобретенной атрофии от дисплазии и гипоплазии этого органа.

Абсолютная масса селезенки во всех трех группах в 1,4-3 раза меньше контрольной величины. Более выраженный дефицит массы селезенки по сравнению с контролем так же, как и для тимуса, обнаружен при ЗВУР (максимальный в I-й группе) $4,27 \pm 0,49$ при $12,96 \pm 1,13$ в контроле. Достоверное снижение этого показателя по отношению к ВГ выявлено только при ЗВУР во 2-й группе.

Мезентериальные лимфатические узлы имели овальную или бобовидную форму, мягкоэластичную консистенцию; размеры их нормотрофичных плодов и новорожденных колебались от 0,5 до 0,8-0,9 см. При внутриутробных нарушениях роста и развития плода или новорожденного их размеры находились в диапазоне 0,3-0,5 см. Во всех наблюдениях на разрезе они выглядели однородными серо-розовыми.

Площадь отдельной дольки тимуса в I, II, III группах была достоверно снижена по сравнению с контролем и соответственно составила $1,0665 \pm 0,0791$; $1,2322 \pm 0,2336$ и $1,3676 \pm 0,1679$ мм².

У всех плодов и новорожденных с ВГ и ЗВУР в тимусе регистрировалась акцидентальная трансформация (АТ).

Первая фаза АТ характеризовалась сохранением четкой границы между корковым и мозговым слоями долек, пролиферацией в корковом веществе лимфобластов и макрофагов, "гнездовой убылью" лимфоцитов коркового вещества, появлением так называемой картины "звездного неба". Тельца Гассалья располагались лишь в мозговом слое и были представлены мелкими эпителиальными островками. При гистохимическом исследовании увеличивалось количество макрофагов коркового и мозгового слоев с высокой активностью неспецифической α -НЭ и уменьшалась плотность лимфоцитов с высокой активностью этого фермента.

Вторая фаза АТ отличалась дальнейшей убылью лимфоцитов коркового вещества, обнажением в периферических отделах долек (под капсулой) слоя камбиальных клеток из-за снижения плотности Т-лимфоцитов при ВГ и ЗВУР. Однако, несмотря на убыль

лимфоцитов, дольки коллабированию не подвергались, сохраняли свою форму. Количество клеток в мозговом слое преобладало над их содержанием в корковом (инверсия слоев). Активация ретикулоэпителиального компонента выражалась в укрупнении тимических телец и некотором увеличении их количества.

Гистохимическое исследование подтверждало усиление тинкториальной закономерности, выявленной для первой фазы АТ.

Достоверное снижение площади коркового и мозгового вещества обусловлено корреляцией со сниженной площадью долики во всех группах с ВГ и ЗВУР плода. Однако при этом площадь мозгового вещества, относительно возрастает до 25%, 28,9% и 30% соответственно в I, II, III группах против 18,9% в контроле, что способствует падению величины КМИ до $3,0745 \pm 0,1601$; $2,3884 \pm 0,1219$ и $2,9443 \pm 0,3259$ в каждой из указанных выше групп. Характер такой взаимосвязи, безусловно, подтверждает и обратная корреляционная зависимость между площадью мозгового вещества и КМИ.

Средняя площадь одного тельца Гассалья имела тенденцию к снижению по сравнению с контролем в I и III группе и была достоверно ниже во II группе ($0,0014 \pm 0,0001$ при $0,0021 \pm 0,0001$ в контроле).

Суммарная площадь, занимаемая всеми тимическими тельцами долики, достоверно снижалась, сохраняя максимум в I и III группах ($0,0053 \pm 0,0005$ и $0,0051 \pm 0,0008$ против $0,0099 \pm 0,0006$ в контроле).

Коэффициент отношения этой величины к площади среза долики возрастал в направлении "II-III-I группы", но также был достоверно ниже исходной величины в контроле.

При III фазе АТ прогрессирующая убыль Т-лимфоцитов, расположенных как в корковом, так и в мозговом веществе, приводит к стертости границ между ними и еще более выраженному обнажению ретикулоэпителиального каркаса. Тельца Гассалья, сливаясь между собой, образовывали крупные кристаллоподобные структуры с чешуйчатыми сферическими включениями и ядерным детритом. Мелкие тимические тельца имели признаки дистрофии (I и III группа).

Во второй группе иногда выявлялись единичные крупные тельца Гассалья вилочковой железы с обызвествлением.

Стереогистометрически количество Т-лимфоцитов с высокой активностью неспецифической α -НЭ значительно уменьшено по сравнению с контролем в I и II фазах АТ; плотность макрофагов имела тенденцию к снижению, но не была достоверной.

При всех трех фазах АТ α -НЭ, как и в контрольной группе, активность телец Гассалья варьировала. Встречались тимические тельца как с высокой, так и с низкой активностью ферментов. Количество Гольдман-положительных телец вилочковой железы увеличивалось при I и II стадиях АТ.

Соединительнотканые междольковые перегородки при ВГ и ЗВУР с АТ I, II, III фазами расширены, представлены рыхлой соединительной тканью с большим количеством умеренно полнокровных сосудов и частым расположением Гольдман-положительных клеток миелоидного ряда.

Падение коэффициента отношения суммарной площади всех долек в срезе к площади самого среза объективизирует увеличение объема стромы тимуса при внутриутробных нарушениях роста и развития плода, имея величину $0,5222 \pm 0,2888$; $0,5414 \pm 0,0125$ и $0,5365 \pm 0,0281$, которая тождественна 47,8%, 45,9% и 46,3% к объему междольковой соединительной ткани (соответственно в I, II, и III группах).

Результаты иммунофлюоресцентного исследования Ig-положительных клеток тимуса при ВГ и ЗВУР свидетельствуют, что у всех интранатально погибших новорожденных с ВГ и ЗВУР достоверен дефицит IgA-, IgM-, IgG-положительных клеток. Плотность IgG-положительных лимфоцитов не имеет достоверных различий с соответствующими показателями группы контроля. Тенденция к повышению плотности IgA- и IgM-положительных клеток у умерших новорожденных с ВГ и ЗВУР I, II и III группы и IgG-положительных клеток I группы не является достоверной.

Преобладающее количество флюоресцирующих клеток имело свечение цитоплазмы. IgA -позитивные лимфоциты единично располагались как в корковом, так и в мозговом веществе тимуса. В междольковых перегородках так же часто, как и в контроле, регистрировали IgA- позитивные клетки.

Наряду с изменениями, обнаруженными в вилочковой железе плодов и новорожденных с ВГ и ЗВУР, в периферических органах иммуногенеза также выявлялись морфологические нарушения.

Так, капсула селезенки при ВГ и ЗВУР плода представлена коллагеновыми и эластическими волокнами с более рыхлым их расположением, чем в контрольной группе, и отсутствием гладкомышечных клеток.

Трабекулы, отходящие от капсулы в внутрь органа, тонкие, представлены отдельными эластичными волокнами, проникающими в пульпу селезенки.

Внутренняя часть органа представлена красной и белой пульпой. Аргирофильные ретикулярные волокна, составляющие остов пульпы, образуют широко петлистую сеть с наличием ретикулярных клеток.

Красная пульпа умеренно полнокровая, в ее синусах располагаются макрофаги, иногда десквамированные эндотелиальные клетки, лимфоциты.

При гистохимическом исследовании плотность Т-лимфоцитов с высокой активностью неспецифической α -НЭ достоверно снижена во всех трех группах. Однако наблюдали и нарастание количества клеток, как с полным отсутствием эстеразной метки, так и низкой активности неспецифической α -НЭ (5 и менее гранул конечного продукта реакции).

Макрофаги сохранили высокую активность неспецифической α -НЭ.

Гольдман-положительные клетки нередко выявлялись в маргинальных синусоидных капиллярах.

В селезеночных тяжках выявлялись клетки лимфоидного ряда с отсутствием эстеразной метки, Гольдман-положительные группы клеток миелоидного ряда, макрофаги.

Белая пульпа представлена первичными лимфоидными фолликулами с эксцентрично расположенными в них центральными артериями, периартериальными лимфоидными муфтами. Периартериальная Т-зависимая зона в первой группе имела более низкую площадь, чем в контрольной, но достоверно от нее не была отличима (соответственно $0,0102 \pm 0,00013$ против $0,0114 \pm 0,0006$ в контроле). В порядке возрастания этого показателя группы расположились в направлении "II-III-I".

Т-зависимые периартериальные зоны с двумя или более сосудами артериального типа встречались реже, чем в контрольной группе.

Клеточный состав этих функциональных зон имел гистохимические особенности: в них значительно уменьшалось количество Т-лимфоцитов, имеющих высокую активность неспецифической α -НЭ и увеличивалось количество Т-лимфоцитов, не содержащих в цитоплазме эстеразной метки.

В подавляющем большинстве первичных лимфоидных фолликулов всех трех групп мантийный слой ("корона") и маргинальная зона не были дифференцированы.

В-зависимая зона первичного фолликула состояла из малых лимфоцитов, в цитоплазме которых отсутствовала активность неспецифической α -НЭ и фибробластоподобных ретикулярных клеток.

Минимальной была площадь В-зависимых зон первичных фолликулов в I и II группах. В III группе она составила $0,0051 \pm 0,0009$ мм². Эта величина была в три раза меньше исходной в контрольной группе ($0,0153 \pm 0,0017$) по сравнению с I и II группами.

Морфометрически соотношение площадей тимуснезависимой зоны первичного фолликула и тимусзависимой периартериальной муфты имела иную, чем в контроле, характеристику. Так, в I группе площадь Т-зависимой зоны достоверно превалировала (в 6 раз) над таковой В-зависимой зоны, составив $0,0102 \pm 0,0013$ против $0,0017 \pm 0,0004$. ($P < 0,005$). Во II и III группах не было обнаружено достоверных различий между этими показателями ($P < 0,05$).

Суммарная же площадь Т-зависимых периартериальных зон значительно превышала по сравнению с контролем таковую В-зависимую зону в I и II группах (о чем свидетельствовали абсолютные показатели $0,0190 \pm 0,0040$ и $0,0017 \pm 0,0005$) и коэффициенты отношения этих величин к площади участка среза, которые равны для Т-зон $-0,0419 \pm 0,0030$ и $0,0275 \pm 0,0044$ и для В-зон $0,0053 \pm 0,0015$ и $0,0042 \pm 0,0030$. Указанные цифровые показатели демонстрируют еще более выраженное преобладание относительного объема Т-лимфоцитов над В-лимфоцитами (в 7, 9 и 6, 5 раза соответственно в I и II группах) в белой пульпе селезенки новорожденного с нарушениями роста и развития. Только в III группе абсолютные суммарные показатели лимфоидных фолликулов и удельные объемы этих величин в селезенке достоверно неразличимы.

Стромальный остов фолликулов представлен концентрически расположенными и редко анастомозирующими между собой аргирофильными волокнами. Диаметр таких образований значительно уменьшен, что подтверждает дефицит площади Т- и В-зависимых зон фолликулов по сравнению с контролем во всех трех группах.

Коэффициент отношения всей белой пульпы в ограниченном участке среза к площади самого участка достоверно снижен по сравнению с контрольными и соответственно составил в каждой из этих групп $0,0585 \pm 0,0047$; $0,0581 \pm 0,0055$ и $0,06661 \pm 0,0060$. Эти коэффициенты убеждают в наличии дефицита удельного объема белой пульпы селезенки при ВГ и ЗВУР плода и новорожденного. При таких нарушениях роста и развития удельный объем белой пульпы находится в диапазоне $5,81 \pm 0,61\%$ (20% в контрольной группе).

При иммунофлюоресцентном и морфометрическом исследовании в селезенке всех трех групп достоверно определялся дефицит плотности IgA-, IgM-, IgG-позитивных клеток по сравнению с селезенкой интранатально погибших новорожденных контрольной группы. Исключение составляют только умершие с идеопатической ВГ и ЗВУР, в белой пульпе которых не было достоверного снижения плотности IgG-позитивных лимфоцитов.

Тенденция к увеличению количества Ig-позитивных клеток у неонатально умерших была достоверной только в III группе для IgM-позитивных лимфоцитов.

Более половины флюоресцирующих клеток имели свечение цитоплазмы. Закономерности локализации пре-В и В-лимфоцитов были идентичными контрольной группе.

При ВГ и ЗВУР плода и новорожденного гистологическое, гистоэнзиматическое и морфометрическое исследования брыжеечных лимфатических узлов также позволили выявить следующие морфологические изменения.

Структура лимфатических узлов представлена мелко петлистым стромальным остовом с диффузным распределением в нем преимущественно малых лимфоцитов, среди которых преобладали лимфоциты с низкой неспецифической α -НЭ, и отсутствием эстеразной метки.

Краевой, промежуточный корковый и мозговые синусы едва различимы; в сохранившихся же синусах содержалось большое количество малых лимфоцитов.

Соединительнотканная капсула тонкая и представлена в основном эластическими волокнами. Трабекулы, отходящие от ее внутренней поверхности, неглубоко проникали в глубь узла и также представлены рыхло расположенными эластичными волокнами.

Краевой синус в стадии формирования содержит единичные макрофаги, малые лимфоциты, цитоплазма которых не имеет эстеразной метки или обладает низкой активностью неспецифической α -НЭ.

Морфометрически площадь среза лимфатического узла на уровне его ворот (без капсулы и краевого синуса) во всех трех группах (I-II-III) была достоверно снижена, составив соответственно $1,9781 \pm 0,2454$, $1,6122 \pm 0,2817$ и $1,8187 \pm 0,3437$ мм².

При микроскопическом исследовании (ВГ II и I ст.) лимфоидная ткань коркового вещества представлена фолликулами малых размеров, расположенными на значительном расстоянии друг от друга, большая часть из которых находится в стадии формирования. Площадь одного лимфоидного фолликула достоверно неразличима во всех трех группах,

однако ее наибольшая величина зарегистрирована в I и II группах ($0,0043 \pm 0,0013$ и $0,0022 \pm 0,0012$ против $0,0016 \pm 0,0008$ во II). Площадь одного фолликула, как сумма площади всех фолликулов, достоверно ниже при внутриутробных нарушениях роста и развития плода по сравнению с исходной величиной контрольной группы.

Фолликулы, так же как и в контроле, не имели светлых центров и состояли преимущественно из малых лимфоцитов. На периферии лимфоидных фолликулов выявлялись лимфоциты с низкой активностью неспецифической α -НЭ, плотность которых возрастала в направлении межфолликулярной зоны.

Межфолликулярная зона (корковое плато) содержала лимфоциты и с низкой, и с высокой активностью неспецифической α -НЭ, однако плотность последних была достоверно ниже. Ретикулярные клетки имели высокую диффузную активность неспецифической α -НЭ.

Строма коркового вещества представлена ретикулярной тканью. По месту локализации закладывающихся фолликулов формируется один слой концентрически расположенных ретикулярных волокон.

Паракортикальная зона лимфатического узла также представлена диффузно расположенными малыми лимфоцитами. Плотность лимфоцитов, обладающих высокой активностью α -НЭ, достоверно ниже величины у зрелых новорожденных контрольной группы.

Суммарная площадь паракортикальной зоны и межфолликулярной лимфоидной ткани достоверно снижена по сравнению с контролем во всех трех группах. Наиболее выраженный дефицит (в 3,5 раза) обнаружен во II группе, менее выражен в I и III группах (2,4 и 2,5 раза).

Лимфоидная ткань мозгового вещества представлена нечетко контурирующимися (из-за малой ширины мозговых синусов) мякотными тяжами, в которых уменьшено не только количество малых лимфоцитов, не содержащих эстеразные метки, но и макрофагов с высокой активностью неспецифической α -НЭ.

При морфологическом исследовании обнаружено увеличение площади мозгового вещества, которое достоверно не отличалось от контрольной группы.

Результаты иммунофлюоресцентного исследования лимфатических узлов свидетельствует о преобладании популяции IgM-позитивных лимфоцитов над остальными.

Выраженный дефицит IgM- и IgG-позитивных лимфоцитов установлен во всех трех группах при соответствующем сравнении с исходным уровнем у интранатально и неонатально погибших. Возрастание плотности IgA-позитивных клеток в I и III группе и IgM-позитивных в I группе оказывалось достоверным при экзогенной антигенной стимуляции.

Свечение и локализация Ig-позитивных В-лимфоцитов в функциональных зонах лимфатических узлов, как у плодов и новорожденных с ВГ и ЗВУР, так в контрольной группе, были одинаковыми.

Резюмируя данные морфометрических, гистохимических исследований, можно заключить, что у доношенных плодов и новорожденных без ВГ и ЗВУР (контрольная группа) состояние органов иммуногенеза характеризуется обилием как в коре, так и в мозговом веществе вилочковой железы, Т-лимфоцитов, четкой границей между слоями, наличием в мозговом веществе мелких единичных телец Гассала, а также структурной организацией функционально активных зон в селезенке и лимфатических узлах.

Уровень плотности IgA-позитивных В-лимфоцитов во всех органах иммуногенеза интранатально погибших нормотрофичных новорожденных мы оценивали как соответствующие норме.

Кроме того, максимально возможное исключение во время беременности антигенной стимуляции у плодов контрольной группы и их интранатальная гибель от остро развивающийся асфиксии или родовой травмы в первые часы жизни позволяют оценить подобное состояние иммунной системы как исходную форму покоя.

Достоверное увеличение количества IgM-позитивных клеток в селезенке и лимфатических узлах умерших новорожденных контрольной группы оценивается как закономерная реакция на экзогенную антигенную стимуляцию. Это обстоятельство свидетельствует также о том, что указанная выше популяция В-лимфоцитов при нормальном фетогенезе является наиболее зрелой и способной участвовать в иммунном ответе.

В отличие от доношенных плодов и новорожденных контрольной группы с ВГ и ЗВУР в органах иммунной системы наблюдались морфологические изменения, носящие неоднозначный характер, которые нами разделены на 2 группы.

В первой группе четко определялись морфологическая и функциональная незрелость всех органов иммуногенеза. Структура вилочковой железы имела признаки нарушения морфогенеза в фетальном периоде и оценивалась нами как не соответствующая гестационному возрасту плода. Периферические органы иммуногенеза также характеризовались выраженными признаками незавершенного гистогенеза: в селезенке – лимфатическими фолликулами мелких размеров без четко выраженной структурной дифференцировки и низкой плотностью как самих фолликулов, так и содержащихся в них лимфоцитов; в лимфатических узлах – отсутствием деления на функциональные зоны, равномерным заселением мелко петливой стромы узла лимфоцитами без сформированных фолликулов.

Функциональная незрелость В-клеточной системы иммунитета с большим постоянством встречалась при ВГ и ЗВУР. Она подтверждалась низкой плотностью IgM-позитивных В-лимфоцитов во всех лимфоидных органах и отсутствием должного иммунного ответа на экзогенную антигенную стимуляцию.

Во второй группе имело значение не только стрессовое воздействие на развитие иммунной системы плода, но и антенатальная антигенная стимуляция, отчетливо проявляющаяся при нефропатии беременных.

Как известно, вилочковая железа при воздействии патогенных факторов подвергается акцидентальной инволюции, наличие которой в тимусе почти всех исследованных новорожденных с ВГ и ЗВУР является, по-видимому, следствием адаптационного синдрома Г. Селье при нарушении нормального фетогенеза (Ивановская Т. Е., 1989). Однако наш предыдущий опыт работы и наблюдения других исследователей не позволяют однозначно говорить о причине акцидентальной инволюции в группе новорожденных с ВГ и ЗВУР, которая была обусловлена длительно текущей нефропатией.

И еще одно важное заключение следует из анализа собственных исследований. Исходя из роли вилочковой железы, как ведущего органа иммунитета, ее структура наиболее точно отражает состояние иммунного статуса ребенка. Акцидентальная инволюция II-III степени в незрелой вилочковой железе при неблагоприятных условиях интенсивной антигенной стимуляции, особенно при инфекционных заболеваниях в постнатальном периоде жизни, легко может перейти в атрофию тимуса с развитием вторичного дефицита клеточной системы иммунитета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез нарушения фетогенеза сложен. С одной стороны, в основе развития ВГ и ЗВУР плода лежат разнообразные структурные изменения, ухудшающие трансплацентарный обмен. С другой стороны, отрицательное влияние на растущий плод оказывают патологические сдвиги, происходящие в организме матери при различных заболеваниях. В частности, при гипертензии, которая развивается при многих заболеваниях (гестозы беременных, гипертоническая болезнь, хронический пиелонефрит и т.д.), снижается количество крови, поступающей в плаценту.

Многие заболевания беременной сопровождаются гипоксемией, накоплением в ее организме продуктов нарушенного обмена.

Естественно, созданная и активно функционирующая биологическая система мать-плацента-плод – в состоянии до определенного периода, даже при неблагоприятных условиях, обеспечить нормальное развитие плода. Однако возможности этой системы не беспредельны, и на каком-то этапе выявляется несостоятельность в одном или нескольких звеньях этой системы, в результате чего нарушаются в той или иной степени процессы фетогенеза с развитием ВГ и ЗВУР. У таких новорожденных наблюдаются не только дефицит массы и длины тела, но и существенные структурные изменения, снижающие адаптационные возможности ребенка к неонатальной жизни, предопределяя частую заболеваемость, задержку физического и психического развития, высокую смертность.

Задержка внутриутробного развития плода встречается более, чем в 20% родов. Наиболее часто эта патология наблюдается у женщин с гестозами, недонашиванием и перенашиванием беременности, у беременных с воспалительными заболеваниями гениталий.

В патогенезе ЗВРП большую роль играют гормональные нарушения, метаболизм окислительного фосфорилирования, свободнорадикального окисления липидов, антиоксидантная защита, реакции иммунной, симпато-адреналовой систем. Эти биохимические и иммунные нарушения часто возникают на фоне экстрагенитальной и акушерской патологии, гинекологических заболеваний и предшествуют им. Они приводят к таким акушерским осложнениям как гестоз, угроза невынашивания, перенашивания беременности. При этом нарушается функция фето-плацентарного комплекса. Развивается внутриутробная гипоксия и задержка развития внутриутробного плода.

Изменения последа при этих осложнениях бывают различной выраженности, что и определяет судьбу плода. При различных экстрагенитальных и акушерских осложнениях в последе наблюдаются однотипные изменения. Они проявляются дистрофическими и склеротическими изменениями. Дистрофия проявляется фибриноидным отеком ворсин хориона, нарушением кровообращения. При склерозировании наблюдается отложение солей извести. Если беременность не прерывается, то развиваются регенеративные процессы, образуются молодые ворсинки хориона.

Ранняя диагностика фетоплацентарной недостаточности позволяет провести патогенетическое лечение, достичь жизнеспособности плода и при надобности произвести родоразрешение.

Весьма перспективным направлением в предотвращении внутриутробных повреждений плода является доклиническая диагностика и превентивное лечение таких осложнений беременности как гестозы, угрозы невынашивания и перенашивания беременности.

Экстрагенитальная патология также должна лечиться при доклинических ее проявлениях. На наш взгляд, это касается анемий беременных, гестационных пиелонефритов.

Раннее лечение воспалительных заболеваний гениталий будет предупредительным мероприятием развития гестоза, угрозы недонашивания, гестационных пиелонефритов.

Морфологические исследования последа дополняют данные клиники и ретроспективно дают оценку лечебной тактики акушера. Морфологическим исследованиям принадлежит перспектива. В ближайшее время к плоду будут относиться как к пациенту. Прижизненные морфологические исследования последа (пункционная биопсия), околоплодных вод

(пренатальная диагностика) расширяют возможности диагностики и позволяют своевременно провести лечение, выявить врожденные пороки развития плода, и если не возможна их коррекция, элиминировать плод во втором триместре беременности. Это улучшит перинатальные показатели. До сих пор во многих регионах треть перинатальных потерь обусловлена врожденными пороками развития плода.

Чтобы успешно лечить ЗВРП, нужно детально знать не только клинику состояния плода, но и особенности патоморфологических изменений последа и плода. Совместные усилия клиницистов и морфологов будут способствовать глубокому изучению нарушений внутриутробного развития плода и их своевременной коррекции, помогут предотвратить неблагоприятные отдаленные последствия у детей.

Akusher-Lib.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамченко В. В., Басакаев В. П., Соколовский В. В., Костошов Е. В. Роль антиоксидантной недостаточности в патогенезе позднего токсикоза беременных // Акушерство и гинекология. -1988. -№6. -С. 67-71.
- Айламазян Э. К. Антиоксиданты в комплексной терапии позднего токсикоза беременных и связанной с ним хронической гипоксии плода // Акушерство и гинекология. -1991. -№3. -С. 30-33.
- Аманжолова Р. С. Поиск и решение проблемы акушерских и перинатальных осложнений с позиции "плод как трансплантат" // Труды 111 съезда акушеров-гинекологов Каз.ССР. -Алма-Ата, 1985. -С. 89-94.
- Амирова Т. Д., Белоусова Т. Б., Шваюк А. П., Трунова Л. А. Определение иммунного статуса у здоровых новорожденных и новорожденных группы риска // Педиатрия. -1988. -№8. -С. 26-29.
- Анничкова С. И., Шляхтенко Т. Н., Григорьева В. В. Гуморальные факторы иммунорегуляции при осложненной беременности // 3-й Всесоюзный симпозиум с международным участием. -Киев, 1987. -С. 88-89.
- Ашмис В. К., Черняускене Р. Ч., Маргвяичене Л. Э. Концентрация альфа-токоферола в сыворотке крови женщины при физиологически протекающей и осложненной беременности // Акушерство и гинекология. -1985. -№5. -С. 22-24.
- Бабаева А. Г. Структурный гомеостаз организма и роль лимфоцитов в его обеспечении // Проблемы биомедицины на рубеже XXI века. -М., 2000. -С.44-49.
- Бабаянц А. Р., Здановский В. М., Клебанов Г. И. Перекисное окисление в-липопротеидов при позднем токсикозе беременных // Акушерство и гинекология. -1986. -№4. -С. 32-34.
- Балабуева С. В. Перекисное окисление липидов при физиологически протекающей и осложненной поздним токсикозом беременности // Пути снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности при позднем токсикозе беременных : Тез докл. -Ивано-Франковск, 1985. -С. 9-10.
- Береснева О. А. Клинико-иммунологическое обоснование аутогемотрансфузии с сорбционной очисткой в комплексной терапии позднего токсикоза беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Харьков, 1988. -24 с.
- Бодяжина В. И., Сметник В. П., Тумилович И. Г. Неоперативная гинекология. -М.: Медицина, 1990.-180 С.
- Биркун А. А., Власюк В. В. Гуревич П.С. и др. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка / Под ред. Т.Е. Ивановской, Л.В. Леоновой. 2 издание, переработанное и дополненное. -М.: Медицина, 1989, -384 с.
- Бурлакова Е. Б., Архипова Г. В., Голошапов А. Н. Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. -М.: Медицина, 1982. -С. 102.
- Бурлев 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 // Акушерство и гинекология. -1987. -№8. -С. 30-33.
- Бурлев В. А., Манукова С. Н., Высоколян Э. И., Сидельникова В. М. Сравнение функциональной активности лимфоцитов и уровня перекисного окисления липидов у беременных с привычным невынашиванием на фоне терапии // Вопросы охраны материнства и детства. -1987. -№8. -С. 49-51.
- Бурлев В. А., Манукова С. Н. Функциональная активность лимфоцитов у больных с привычным невынашиванием беременности на фоне введения аллогенных лимфоцитов // Акушерство и гинекология. -1988. -№2. -С. 19-24.
- Василенко Л. В. Влияние недонашивания и перенашивания беременности на развитие детей в первые годы жизни // У1 съезд акушеров-гинекологов УССР: Тез. докл. -Киев, 1976. -С. 98-100.

Василенко Л. В. Сравнительная характеристика переношенной и пролонгированной беременности и ее окончания для матери, новорожденного и ребенка в первые годы жизни // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1981. -№3. -С. 51-53.

Василенко Л. В. Клиническое течение беременности и родов при недонашивании беременности и его ближайшее и отдаленное влияние на детей // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1981. -№4. -С. 44-46.

Василенко Л. В. Исход для матери, новорожденного и ребенка в первые годы жизни переношенной и пролонгированной беременности // У11 съезд акушеров-гинекологов. УССР: Тез. докл. -Донецк, 1981. -С. 65-67.

Василенко Л. В. Сравнительная характеристика переношенной и пролонгированной беременности и их исход для матери и ребенка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -Киев, 1982. -21 с.

Василенко Л. В. Влияние перенашивания беременности и оперативных окончаний родов на состояние центральной нервной системы у детей в первые годы жизни // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1982. -№6. -С. 59-60.

Василенко Л. В., Богдан С. И. Состояние центральной нервной системы в первые годы жизни у переношенных детей, родившихся с помощью оперативного вмешательства // XIУ Всесоюзный съезд акушеров-гинекологов: Тез. докл. -М., 1983. -С. 132.

Василенко Л. В., Литвиненко Е. Е. Влияние степени перинатального риска на отдаленные последствия перенашивания у детей // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1986. -№1. -С. 44-45.

Василенко Л. В., Веропотвелян П. Н. Влияние степени перинатального риска на отдаленные последствия у недоношенных детей // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1987. -№4. -С. 33-35.

Василенко Л. В. Тактика врача при перенашивании беременности // 4-я областная научно-практическая конференция по региональной комплексно-целевой программе "Здоровья": Тез. докл. -Днепропетровск, 1987. -С. 146-148.

Василенко Л. В. Влияние воспалительных заболеваний внутренних половых органов на течение беременности и родов у женщин с поздними токсикозами // Токсико-септические заболевания в акушерско-гинекологической клинике: Тез. докл. Областной научно-практической конференции акушеров-гинекологов. -Днепропетровск, 1988. -С. 16-17.

Василенко Л. В., Зими́на И. Л. Влияние воспалительных заболеваний внутренних половых органов на течение беременности и родов у женщин с поздними гестозами // Там же. -С. 25-26.

Василенко Л. В., Стрелкова С. А., Зими́на И. Л. Диагностика претоксикозов в поздние сроки беременности // XV Всесоюзный съезд акушеров-гинекологов: Тез. докл. -Махачкала, 1989. -С. 104-105.

Василенко Л. В., Веропотвелян П. Н., Зими́на И. Л. Течение периода новорожденности у детей, которые родились при беременности, осложненной гестозом и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1990. -№5. -С. 55-57.

Василенко Л. В., Зими́на И. Л., Стрелкова С. А. Влияние неспецифических воспалительных заболеваний внутренних половых органов на течение беременности и родов у женщин // Современные методы диагностики, лечения и реабилитации воспалительных заболеваний гениталий: Тез. докл. Областной научно-практической конференции акушеров-гинекологов. -Днепропетровск, 1990. -С. 10-11.

Василенко Л. В., Зими́на И. Л. Диагностика и лечение доклинических форм гестозов // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1991. -№2. -С. 54-55.

Василенко Л. В., Михайленко Е. Т. Беременность и роды у женщин, перенесших неспецифические воспалительные заболевания эндометрия // IX съезд акушеров-гинекологов УССР: Тез. докл. -Киев, 1991. -С. 188-189.

Василенко Л. В., Лунгол В. Н., Веропотвелян П. Н. и др. Комплексная диагностика угрозы прерывания беременности // Там же. -С. 250-251.

Василенко Л.В. Доклиническая диагностика и превентивное лечение поздних гестозов и связанного с ними невынашивания беременности: Автореф. дис. ...докт. мед. наук. -Киев, 1993. -39 с.

Василенко Л. В., Зими́на И. Л. Некоторые аспекты патогенеза и лечения претоксикозов в поздние сроки беременности // Педиатрия, акушерство и гинекология. - 1994. -№6. -С. 54-56.

Василенко Л. В., Зими́на И. Л., Гапон В. А., Листров М. Ф. Некоторые морфологические особенности плаценты у женщины, перенесших неспецифические воспалительные заболевания гениталий // Экология и здоровье: Материалы научно-практической конференции. -Кривой Рог, 1994. -С. 152-153.

Василенко Л. В., Михайлов А. В., Сидорова Л. Д. Роль комплексной диагностики и терапии субклинических форм гестозов для снижения перинатальных осложнений // Патология беременности и родов: Тез. докл. 3-й межобластной научно-практической конференции. -Саратов, 1997. -С. 37-38.

Василенко Л. В., Михайлов А. В., Сидорова Л. Д. Пренатальные факторы риска поражения головного мозга детей, родившихся при беременности, осложненной гестозом // Там же. -С. 73-75.

Василенко Л. В., Степанов С. А. Исход беременности, родов и морфологические изменения в плаценте у женщин, перенесших фоновые или предраковые заболевания шейки матки // Актуальные вопросы онкологии: Тез. докл. Международной научной конференции. -Саратов, 1998. -С. 30-31.

Василенко Л. В., Михайлов А. В. Как снизить частоту поражений плода и новорожденного у беременных с гестозами // Новые медицинские технологии в акушерстве и гинекологии: Тез. докл. 1У межобластной научно-практической конференции. -Саратов, 1999. -С. 80-82.

Василенко Л.В., Лернер Л.А. Некоторые аспекты патогенеза и диагностики гестозов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. -1999. -№2. -С. 98-100.

Василенко Л. В., Перепелица С. Е. Прогнозирование, доклиническая диагностика и лечение угрозы невынашивания беременности. -Саратов: Изд-во СГМУ, 1999. -80 с.

Василенко Л. В., Степанов С. А., Кондрашова Н. Ю. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. -Саратов: Изд-во СГМУ, 2000. -127 с.

Василенко Л. В., Степанов С. А., Листров М. Ф. Некоторые морфологические изменения в плаценте у женщин с кольпитами и цервицитами //Внутриутробные инфекции плода и новорожденного: Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция. -Саратов, 2000. -С. 29-30.

Василенко Л. В., Рузмыкина Т. И. Особенности течения беременности и родов у женщин группы риска, перенесших неспецифические воспалительные заболевания гениталий // Там же. -С. 30-32.

Василенко Л. В., Рузмыкина Т. И. Состояние плода и новорожденного у матерей, перенесших воспалительные заболевания гениталий // Там же. -С. 32-34.

Василенко Л. В., Кондрашова Н. Ю., Рузмыкина Т. И. Доклиническая диагностика и лечение гестоза // Проблемы беременности. -2000. -№1. -С. 26-30.

Васильева И. А., Сокольский Я. П., Мазур С. Г. Роль иммунологических сдвигов в патогенезе невынашивания у работниц, контактирующих со смазочно-охлаждающими технологическими средствами // Иммунология репродукции: 3-й Всесоюзный семинар с международным участием. -Киев, 1987. -С. 101.

Венцовский Б. М. Клиническое значение гемодинамических, коагуляционных и метаболических нарушений и пути их коррекции при позднем токсикозе беременных: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. -Киев, 1984. -32 с.

Веропотвелян П.Н., Михайленко Е.Т., Василенко Л.В., Зими́на И.Л. Течение беременности и родов у женщин с поздними гестозами, которые перенесли воспалительные

заболевания внутренних половых органов // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1988. - № 2. -С. 57-58.

Веропотвелян П. Н., Михайленко Е. Т., Василенко Л. В., Зимина И. Л. Течение беременности и родов у женщин с поздними токсикозами беременных, которые перенесли воспалительные заболевания внутренних половых органов // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1988. -№2. -С. 57-58.

Винницкий О. И., Булиенко С. Д. Иммунные явления у женщин с неразвивающейся беременностью // Иммунология репродукции: 3-й Всесоюзный симпозиум с международным участием. -Киев, 1987. -С. 103.

Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. -М.: Наука, 1972. -257 с.

Владимиров Ю. А. Роль нарушений барьерной и матричной функции липидного биослой биологических мембран в патологии: Актовая речь. -М., 1985.

Воронков Г. С., Циомик В. А., Дубур Г. Я. Взаимосвязь нарушений активности креатининкиназы и процессов перекисного окисления липидов в мембранах митохондрий и саркоплазматического ретикулума при экспериментальной ишемии // Укр. биохимический журнал. -1986. -№1. -С. 72-76.

Гайструк А. Н., Балабуева С. В., Пентюк А. А., Черняк М. Н. Содержание витамина А и продуктов перекисного окисления липидов при физиологически протекающей и осложненной поздним токсикозом беременности // XV Всесоюзный съезд акушеров-гинекологов: Тез. докл. -Махачкала, 1989. -С. 133-134.

Ганина А. А. Использование витамина Е для коррекции нарушений перекисного окисления липидов эритроцитов у беременных с поздним токсикозом // Вопросы охраны материнства и детства. -1985. -№5. -С. 69-72. Ганина А. А. Роль реакций свободнорадикального окисления и проницаемости эритроцитарных мембран в патогенезе поздних токсикозов беременных // Вопросы охраны материнства и детства. -1985. -№7. -С. 6-8.

Глумакова И. М., Василенко Л. В., Михайлов А. В., Лернер Л. А. Лечение угрозы прерывания беременности лимфоцитами мужа в первом и втором триместрах // Патология беременности и родов: Тез. докл. 3-й межобластной научно-практической конференции. -Саратов, 1997. -С. 40-41.

Говалло В. И. Иммунология репродукции. -М.: Медицина, 1987. -304 с.

Грищенко В. И., Иванов И. П., Воронин К. В., Маневич Л. Е. Родовспоможение при позднем токсикозе беременных. -К.: Здоровья. -1986. -142 с

Громыко Г. Л. Актювегин. Опыт применения в акушерской практике. -С.-Петербург, 1997. -69 с.

Грязнова И. М., Ковальчук Л. В., Краснова Т. А., Цветков В. В. Естественные киллеры и другие показатели клеточного иммунитета при физиологически протекающей беременности и осложненной поздним токсикозом // Акушерство и гинекология. -1987. - №4. -С. 15-18.

Гулый М. Ф., Голубева Л. И. Влияние совместного применения "карбосилина" и цитрата натрия на восстановление белков крови у крыс при экспериментальной анемии // Укр. биохимический журнал. -1975. -№6. -С. 646-700.

Гулый М. Ф. О метаболической регуляции начальных реакций трикарбонного цикла // Укр. биохимический журнал. -1977. -№5. -С. 115-129.

Гулый М. Ф., Мельничук Д. А. Роль углекислоты в регуляции обмена веществ у гетеротрофных организмов. -Киев: Наукова Думка, 1978. -243 с.

Гулый М. Ф., Шевченко М. И., Мельничук В. А., Ковальчук И. А. О возможном механизме взаимодействия CO₂ и NAD-зависимой малакдегидрогеназой // Укр. биохимический журнал. -1980. -№1. -С. 88-91.

Гулый М. Ф., Шевцова М. Ф., Дзвонкевич И. Д. Влияние карбостимулина на биосинтетические процессы у кроликов при аллоксановом диабете // Укр. биохимический журнал. -1980. -№5. -С. 632-635.

Гульий М. Ф., Шевцова Н. Ф., Дзвонкевич Н. Д. Влияние карбостимулина на содержание аммиака, глутамина и активность аминотрансфераз в сыворотке крови кроликов при аллоксановом диабете // Укр. биохимический журнал. -1981. -№5. -С. 80-83.

Десподова Цв., Цанков Ц., Скаринска Е. Промени на естриола в серум и урината на бременни жени с хабитуални аборти и кожни присадки // Акушерство и Гинекология. -1987. -№2. -С. 17-22.

Зимина И. Л. Прогнозирование, диагностика и превентивное лечение угрозы невынашивания беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -Киев, 1996. -25 с.

Иванов И. П., Богданова Т. П., Кузин В. Ф. Пути профилактики развития позднего токсикоза и оценка состояния плода с помощью ЭВМ // Акушерство и гинекология. -1983. -№12. -С. 5-8.

Иванов И. П., Ващилко С. Л. Ранняя диагностика, принципы терапии, ведение родов и профилактика позднего токсикоза беременных: Учебно-методическая разработка для врачей-интернов. -Караганда, 1984.

Иванов И. П. Современные подходы к ранней диагностике, общие принципы базисной терапии позднего токсикоза беременных и медицинские аспекты реабилитации // Пути снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности при поздних токсикозах беременных: Тез. докл. -Ивано-Франковск, 1985. -С. 74-76.

Катранушкова Н., Тюфякчица Е. Возможности микробиологична диагноза на амнамчната инфекция при преждевременни пукнат околоплоден мехур // Акушер. и Гинеко. -1984. -№2. -С. 129-134.

Кацулов А. Късни токсикози - своевременно състояние и въпроси на лечението // Акушерство и Гинекология. -1984. -Т. 23. -С. 289-299.

Кацулов А., Холевич Б., Чернев Т. Уринарен плазмин при късни токсикози на бременността // Акушерство и Гинекология. -1984. -№5. -С. 369-371.

Кацулов А., Конева М., Атанасов Б. Оценка на състоянието на майката и плода при късни токсикози на бременността // Акушерство и Гинекология. -1984. -№6. -С. 474-478.

Кацулов А., Атанасов Б., Конева М. Поведение при късните токсикози на бременността - основни положения // Акушерство и Гинекология. -1985. -№6. -С. 4-9.

Кацулов А., Меламед В., Миланов С. е. а. Ролята на простагландин Е в патогенезата на късните токсикози // Акушерство и Гинекология. -1986. -№2. -С. 67-71.

Квочина О. И., Тарасюк О. Т., Горобец Е. И., Каюкова Т. Н. Вилозен в комплексе иммунотерапии привычного невынашивания // IX съезд акушеров-гинекологов УССР: Тез. докл. -Киев, 1991. -С. 238-239.

Китаев Е. М. Характер фолликуло- и гаметогенеза при различных формах нарушения репродуктивной функции // Акушерство и гинекология. -1982. -№4. -С. 3-6.

Князев Ю. А., Карпинский М. В. Роль щипка при нормальной и патологической беременности // Акушерство и гинекология. -1991. -№10. -С. 6-9.

Колодийцева А. Г., Мегалинская Г. ., Вакуленко С. Н. Некоторые данные о функциональном состоянии мембран эритроцитов у беременных с поздними токсикозами // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1987. -№1. -С. 36-37.

Кулаков В. И., Ткачев И. И., Кохновер С. Г., Маневич Л. Е. Ведение родов, осложненных нефропатией, с помощью окситоцина и длительной перидуральной анестезией // Акушерство и гинекология. -1986. -№4. -С. 64-66.

Кулаков В. И., Мануилова И. А., Сидельникова В. М., Мошин В. Н. Современные аспекты диагностики и терапии иммунологических форм привычного невынашивания // Иммунология репродукции: 3-й Всесоюзный симпозиум с международным участием. - Киев, 1987. -С. 130.

Кулаков В. И., Иванов И. П., Чернуха Е. А. и др. Профилактика, ранняя диагностика, лечение позднего токсикоза (гестоза) и реабилитационные мероприятия после родов: Методические указания. -М., 1987. -30 с.

Курбанов С. Д. Эффективность лазеротерапии в комплексном лечении хронической внутриматочной инфекции у беременных женщин // Проблемы беременности. -2000. -№1. -С. 59-61.

Куш И. Б. Перекисное окисление липидов у беременных с поздним токсикозом // Вопросы охраны материнства и детства. -1985. -№7. -С. 9-12.

Ланкин В. З. Ферментативное перекисное окисление липидов // Укр. биохимический журнал. -1984. -№3. -С. 317-331.

Лебеденко В. С. Перекисное окисление липидов при плацентарной недостаточности и гипотрофии плода: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. -М., 1988. -21 с.

Мазурова В. И. Системная энзимотерапия. С.-Петербург, 1996. 206 с.

Мантов Ст., Кожухарова М., Линьова В. е. а. Циркулиращи тъкани антигела при здрави бременни и при жени с ерн-гестозна бременности // Акушерство и Гинекология. -1988. -№6. -С. 21-26.

Машинец Л. И. Эффективность лечения невынашивания беременности двумя методами иммунотерапии // IX съезд акушеров-гинекологов УССР: Тез. докл. -Киев, 1991. -С. 260.

Микаелян Э. М., Шалдгиян А. Л., Мхитарян В. Г. Перекисное окисление липидов в эритроцитарных мембранах и крови при стрессе // Журнал экспериментальной и клинической медицины. -1984. -№2. -С. 123-130.

Михайленко Е. Т., Чернега М. Я. Роль простагландинов и ненасыщенных жирных кислот в патогенезе поздних токсикозов беременных // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1979. -№4. -С. 34-38.

Михайленко Е. Т., Чернега М. Я. Индукция родов и их регуляция. -Киев: Здоровья, 1988. -190 с.

Михайленко Е. Т., Кравченко Е. В. Особенности изменения состава неэстерифицированных жирных кислот сыворотки крови в течение физиологической беременности и родов // Акушерство и гинекология. -1986. -№1. -С. 22-23.

Михайленко Е.Т., Василенко Л.В., Веропотвелян П.Н., Зими́на И.Л.

Некоторые особенности течения беременности и родов у женщин с поздними токсикозами // Акушерство и гинекология. Раздел X.-1988, № 15809. -9 с.

Михайленко Е. Т., Василенко Л. В., Зими́на И. Л., Веропотвелян П. Н. Диагностика доклинических форм поздних токсикозов // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1989. -№1. -С. 58-59.

Михайленко Е. Т., Василенко Л. В., Аронов В. Т., Зими́на И. Л. К вопросу о прогнозировании осложнений беременности // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1989. -№4. -С. 50-51.

Михайленко Е. Т., Василенко Л. В., Зими́на И. Л. Диагностика угрозы прерывания беременности // Здравоохранение Белоруссии. -1989. -№12. -С. 44-46.

Михайленко Е. Т., Василенко Л. В., Аронов В. Т., Зими́на И. Л. Математическое прогнозирование некоторых осложнений беременности // Вопросы охраны материнства и детства. -1990. -№1. -С. 56-58.

Михайленко Е. Т., Василенко Л. В., Зими́на И. Л. О доклинической диагностике поздних токсикозов беременных // Акушерство и гинекология. -1990. -№5. -С. 65-66.

Михайленко Е. Т., Василенко Л. В., Веропотвелян П. Н., Зими́на И. Л. Течение периода новорожденности у детей, которые родились при беременности, осложненной гестозом и перенесенными воспалительными заболеваниями внутренних половых органов // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1991. -№1. -С. 31-33.

Михайленко Е. Т., Василенко Л. В., Зими́на И. Л., Веропотвелян П. Н. К вопросу о диагностике угрозы прерывания беременности // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1991. -№4. -С. 55-56.

Михайленко Е. Т., Василенко Л. В., Зими́на И. Л., Веропотвелян П. Н. Прогнозирование вероятности развития гестозов // Акушерство и гинекология. -1991. -№6. -С. 10-13.

Михайленко Е. Т., Василенко Л. В., Зимина И. Л. Некоторые биохимические аспекты патогенеза и лечения невынашивания беременности // Вопросы охраны материнства и детства. -1991. -№6. -С. 58-60.

Михайленко Е. Т., Зимина И. Л., Веропотвелян П. Н. Лечение доклинических форм поздних токсикозов беременных // Вопросы охраны материнства и детства. -1991. -№12. -С. 32-35.

Михайленко Е.Т., Василенко Л.В., Листров М.Ф., Зимина И.Л. Исход беременности и родов у женщины, перенесших неспецифические воспалительные заболевания гениталий // Здравоохранение Белоруссии. -1992. -№ 2. -С. 32-34.

Михайленко Е. Т., Степанковская Г. К., Петербургская В. Ф. и др. Диагностика, профилактика и лечение задержки развития плода. -Киев, 1992. -24 с.

Мозжухина А. А., Гольдберг В. Я., Добрынина Т. Н. Прогнозирование и профилактика перинатальной патологии при недонашивании беременности. -М., 1985.

Назаренко Л. Г. Патогенетические основы применения иммуномодулирующей терапии при некоторых осложнениях гестационного процесса // Акушерство и гинекология, р. X. -1989. -№6. -С. 5-13.

Назаренко Л. Г. Прогнозирование, диагностика и лечение задержки внутриутробного развития плода у беременных с применением иммунокорректирующих методов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. -Харьков, 1993. -44 с.

Петербургская В. Ф., Назаренко Л. Г. Применение внутрисосудистого лазерного облучения крови в комплексной терапии беременных с задержкой роста плода // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1993. -№3. -С. 39-41.

Репина М. А. Системная эззимотерапия в акушерстве и гинекологии: Лекция. С.-Петербург: С.-Петербургская медицинская академия последипломного образования. -1997. -32 с.

Румянцев С. А., Гридчик И. Е., Врублевский О. П. Место актовегина и инстенона в лечении энцефалопатий различного генеза // Клиническая герантология. -1996. -№2. -С. 37-40.

Савельева Г. М., Шалина Р. И., Дживелегова Т. Д. и др. Принципы профилактики и лечения ОПГ-гестозов // Акушерство и гинекология. -1992. -№3-7. -С. 14-17.

Савельева Г.М. Современные принципы диагностики, лечения и профилактики ОПГ-гестозов // Проблемы ОПГ-гестозов.-Чебоксары, 1996.-С. 80.

Савельева Г.М., Шалина Р.М. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов // Акушерство и гинекология. -1998. -№ 5. -С. 6-9.

Савельева Г. М., Шалина Р. И. // Акушерство и гинекология. 1998. № 5. -С. 6-9.

Савельева Г. М., Панина О. Б., Сичинава ЛЛ. Г., Клименко П. А. Прогнозирование некоторых осложнений беременности в I триместре // Проблемы беременности. -2000. -№1. -С. 17 - 20.

Садчиков Д.В., Василенко Л.В., Елютин Д.В. Гестоз. -Саратов, 1999. -228 с.

Серов В. В. Обще патологические подходы познания болезней. -Саратов: Изд. СГУ им. Н.Г. Чернышевского, 1992. -237с.

Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Маркин С. А. Руководство по практическому акушерству. -М.: МИА, 1997. -436 с.

Серова Л. Д., Павлова Л. П., Тарасова М. А., Александрова М. О. Анти-НLA-антитела у первобеременных женщин как прогностический фактор в оценке позднего токсикоза // Акушерство и гинекология. -1986. -№4. -С. 52-54.

Сидельникова В. М. Невынашивание беременности. -М.: Медицина, 1986. -175 с.

Сидельникова В. М., Демидова Е. М., Борисова Ю. Ф. Применение ацетомепрегенола в терапии невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. -1990. -№9. -С. 37-40.

Сидорова И. С. Поздний гестоз. -М.: Арктоус, 1996. -223 с.

Степанковская Г. К., Венцовский Б. М. Фето-плацентарная недостаточность и возможные пути ее коррекции // У11 съезд акушеров-гинекологов УССР: Тез. докл. - Донецк, 1981. -С. 252-253.

Степанковская Г. К., Венцовский Б. М., Василенко Л. В. Тактика врача при переношенной и пролонгированной беременности: Методические рекомендации. -Киев, 1982. -22 с.

Степанковская Г. К., Коломийцева А. Г., Захарчук С. С. и др. Профилактика и лечение поздних токсикозов беременных: Методические рекомендации. -Киев, 1983. -23 с.

Степанковская Г. К., Куц В. М. Стимуляторы окислительно-восстановительных процессов в комплексной терапии невынашивания беременности ранних сроков // Педиатрия, акушерство и гинекология. -1988. -№6. -С. 39-42.

Степанковская Г. К., Тимошенко Л. В., Михайленко Е. Т. и др. Справочник по акушерству и гинекологии. -Киев: Здоровья, 1997.

Степанов С. А., Барков А. А., Алещенко И.Е. и др. Морфология фето-плацентарной системы при нарушении роста и развития плода и новорожденного: Лекции. -Саратов, 1988. -36 с.

Степанов С.А. Морфологические критерии плацентарной недостаточности. Достоинства и недостатки // Иммунология репродукции. - Иваново,1993. -С. 164-168.

Степанов С. А. Концепция иммунодефицита в патогенезе сепсиса новорожденных // Инфекция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Современные методы диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии // 5-я Поволжская научно-практическая конференция. Саратов, 1999. - С. 173-174.

Степанов С.А., Забозлаев Ф.Г. Морфология функциональной системы «мать-плацента-плод» при нарушении сократительной деятельности матки. Строение органов и систем в норме и патологии // Материалы 1-го конгресса морфологов Белоруссии. -Минск, 1996. - С. 45-50.

Степанов С. А., Исакова М. И., Перетякло Л. И. и др. Введение в клиническую морфологию плаценты. - Саратов: Изд-во СГУ, 1991. - 200 с.

Степанов С. А., Калмин О. В. Биомеханика спинного мозга и нервных стволов шен доношенных и недоношенных новорожденных при поздних самопроизвольных абортах: Учебно-методические рекомендации. -Саратов: Изд-во СГУ -1993. -33 с.

Степанов С. А., Кириченко А. К. Хроническая плацентарная недостаточность и гистогенез щитовидной железы при поздних и самопроизвольных абортах // Архив патологии. -1993. - N 1. - С. 64-68.

Степанов С. А., Тупкина Е. Б. Гистофункциональное состояние щитовидной железы при беременности и у потомства в условиях экспериментального потребления йода // Архив патологии, 1997. - N 5. -С. 39-45.

Стрижова Н. В., Зайцева Е. П., Чернуха В. А., Гвоздева Г. А. Содержание слюновых кислот в сыворотке крови и некоторые показатели иммунитета при физиологической и осложненной нефропатией беременности // Акушерство и гинекология. -1986. -№6. -С. 46-49.

Тимошенко Л. В., Беседин В. Н., Синеичук Х. В. и др. К характеристике иммунологической реактивности организма женщины при поздних токсикозах // Иммунология репродукции: 3-й Всесоюзный симпозиум с международным участием. - Киев, 1987. -С. 52.

Хмельницкий О. К., Степанов С. А., Медведев Ю. А. Изменения эндометрия при беременности и ее нарушениях. Трофобластическая болезнь. -Саратов: Изд. СГУ им. Н.Г. Чернышевского. -1982. - 45 с.

Фогел П. И. Активность естественных клеток-киллеров при физиологическом течении беременности и позднем токсикозе беременных // Акушерство и гинекология. -1987. -№8. - С. 21-23.

Чеснокова Н. П., Михайлов А. В., Моррисон В. В. и др. Воспаление. -Саратов: Изд-во СГМУ, 1999. -164 с.

- Шаллина Р. И., Куш И. Б., Чехонин В. П. и др. Синтез простагландинов и перекисное окисление липидов у беременных с гестозами // *Акушерство и гинекология*. -1988. -№6. -С. 25-29.
- Щербакова В. В., Головистикова И. Н., Антипенская Л. В., Тугаева Л. А. Влияние плазмозамещающих растворов на иммунологические показатели у беременных с невынашиванием // *Акушерство и гинекология*. -1984. -№3. -С. 68 - 71.
- Abramson S.B., Buyon J.P. Activation of the complement pathway: comparison of normal pregnancy, pre-eclampsia and systemic lupus erythematosus during pregnancy // *Amer. J. Reprod. Immunol.* -1992.- Vol. 28.-№ 3-4. -P. 21-23.
- Abrams B., Newman V., Kay T., Parcer J. Maternal weight gain and Preterm delivery // *Obstet. Gynecol.* -1989. -Vol. 74, №4. -P. 577-583.
- Andersch B., Svenssen A., Hansson L. Characteristics of hypertension in pregnancy. A retrospective study of 261 consecutive cases // *Acta obst. Gyn. Scand.* -1984, Suppl. 118. -P. 33-38.
- Bennett Fh. R., Rose M. P., Myatt L., Elder M. G. Preterm labor: Stimulatiin of arachidonic acid metabolism in human amnion cells by bacterial products // *Amer. J. Obstetr. Gynecol.* - 1987. -Vol. 156, №3. -P. 649-655.
- Beznikoff-Etievant M. F. Le fassses couches spontanaees repeetes. Role de l'immunité antipaternelle et immunotherapie // *Gynacologie*. -1987. -Vol. 38, №5. -P. 337-341.
- Cammu H., Joossens A., Derde M. P., Temmerman M. C-reactive protein in hreterm labour: Association with outcome of tocolysis and placental histology // *Brit. J. Obstetr. Gynaecol.* -1989. -Vol. 96, №3. -P. 314-319.
- Capdevila J., Chacos H., Werringloes J. et al. Liver microsomal cytochromo P-450 and the oxidative metabolism of arachidonic acid // *Proc. Nat. Acad. Sci USA, Biol. Sci.* -1981. -Vol. 78, №9. -P. 5362-5366.
- Chesley L. C. Diagnosis of preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* -1985. -Vol. 65, №3. -P. 423-425.
- Conradt A. Neuere Modellvorstellungen sur Pathogenese der Gestose under besonderer Berücksichtigung eines Magnesium-Mangels // *Z. Geburtsh. Perinatol.* -1984. -Bd. 188, №2. -S. 49-58.
- Conzales X., Faneite P., Salazar G. Retardo de crecimiento intrauterino (RCIU): Incidencia y repercusion perinatal // *Rev. Obstetr. Gynecol. Venes.* -1988. -Vol. 48, №1. -P. 15-18.
- De Myulder X. Etiologie du travail premature: Quel est le role des facteurs Psychologiques ? // *J. Gynecol. Obstetr. Biol. Reprod.* -1990. -Vol. 19, №1. -P. 77-82.
- Ditfurth M., Kuntz B. M., Kuhu U., Distler W. Der immunologisch bedingte Abort-Diagnose and Therapie // *Arch. Gynecol.* -1989. -Bd. 245, №1. -S. 149-154.
- Dodds W. L., Jams J. D. Maternal C-reactive protein and preterm labor // *J. Reprod. Med.* -1987. -Vol. 32, №7. -P. 527-530.
- Dodson M. J., Fortunatu S. J. Microorganism and hremature labor // *J. Reprod. Med.* -1988. -Vol. 33, №1, Suppl. -P. 87-96.
- Duff P., Kopelman J. N. Subclinical intra-amniotic infection in asymptomatic patients with refractory preterm labor // *Obstetr. Gynecol.* -1987. -Vol. 69, №5. -P. 756-759.
- Dura-Trave T., da Gunha Ferreira R. M., Monreal I. et al. Zinc concentration of Amniotic in the course of pregnancy and its relationship te fetal weight and length // *Gynecol. Obstet. Invest.* -1984. -Vol. 18, №3. -P. 152-155.
- Edwards R., Purdy J., Steptoe P. et al. The growth of embryos in vitro // *Amer. J. Obst. Gynec.* -1991. -141. -408. -1852.
- Foidart J. M., Vachy D., Nuscens B. et al. Accumulation of several basement membrane proteins in glomeruli of patients with preeclampsia and other hypertensive syndromes of pregnancy. Possible role of renal prostaglandins and fibronectin // *Lab. Invest.* -1983. -Vol. 49, №3. -P. 250-259.
- Fujii T., Takamizawa M., Kawana T., Jiji T. Studies on the treatment of recurrent abortion with husbandis lymphocytes // *Acta obstet. Gynaecol. Jap.* -1989. -Vol. 41, №2. -P. 115-121.

Haeger M., Unander M., Bengetsson A. Complement activation in relation to development of pre-eclampsia // *Obstet. Gynecol.* -1991. -Vol. 78. -P. 46-49.

Haeger M., Unander M., Norder-Hansson B., Tylman M. Complement, neutrophil, and macrophage activation in women with pre-eclampsia and the sindrom of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count // *Obstet. Gynecol.* -1992. -Vol. 79. -P. 19-26.

Hamilton W., Boyd J., Mossman H. The development of the fetal membranes? Placenta and decidua // in *Human Embryology.* -Cambridge, W. Heffer and sous Ltd. -1985. -49. -76.

Houwert-de Jong M. H., Esres T. K., Termijtelen A., Bruise H. W. Habitual abortion: A review // *Europ J. Obstetr. Gynecol.* -1989. -Vol. 30, №1. -P. 39-52.

Jonsales X., Faneite P., Salazar J. Retardo de crecimiento intrauterino (RCIU): incidencia y repercusion perinatal // *Rev. Obstetr. Gynecol. Venez.* -1988. -Vol. 48, №1. -P. 15-18.

Karlberg B., Wichman K. Hypertension in pregnancy. Prostaglandins, Kinins and kallikrein | Hypertension in pregnancy: Classification and hemodynamic, Hormonal and therapeutic aspects. -Oxford, 1984. -95 p.

Kovacs L., Molnar B. G., Huhn E., Bodis L. Magnesiumsubstitution in der Schwangerschaft. Eine prospektive, Randomisierte Doppelblindstudie // *Geburtsh. Frauenheilk.* -1988. -Bd. 48, №8. -S. 595-600.

Kunzel W. Infektionen als Ursache von Abort und Fruhgeburlichkeit // *Arch. Gynecol.* -1989. -Bd. 245, №1. -S. 200-208.

Laple M. Pilotstudie zur Ermittlung medizinischer? Psychischer und psychosozialer Faktoren bei Fehlgeburten bzw Spontanaborten und residivieren den Spontanaborten // *Wien. Klin. Wachr.* -1989. -Bd. 101, №19. -S. 666-673.

Latine D., Carly D., De Brugere M., Van Lierde M. Immunisation leucocytaire et avortements spontanés precoces // *J. Gynecol. Obstetr. Biol. Reprod.* -1989. -Vol. 18, №1. -P. 113-126.

Le Bouedec G., Begon E., Monteillard C. Magnesium et menace d'accouchement premature // *J. Gynecol. Obstetr. Biol. Reprod.* -1989. -Vol. 18, №1. -P. 53-60.

Ledger W. I. Infection and premature labor // *Amer. J. Perinatol.* -1989. -Vol. 6, №2. -P. 234-236.

Lindman G., Lindberg B., Hogstedt S. The incidence of hypertensiva diseases in pregnancy // *Acta obst. Gyn. Scand.* -1984, Suppl. 118. -129. -32.

Lopez Bernal A., Hansell D. J., Canete Soler R. Prostaglandins, Chorioamnionitis and preterm labour // *Brit. J. Obstetr. Gynecol.* -1987. -Vol. 94, №12. -P. 1156-1158.

Makarainen L., Ylikorkala O. Amniotic fluid 6-keto-prostaglandin F₁ and thromboxane B₂ during labor // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* -1984. -Vol. 150, №6. -P. 765-768.

Makila U. M., Viinikka L., Ylikorkala O. Evidence that prostacyclin deficiency is a specific feature in preeclampsia // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* -1984. -Vol. 148, №6. -P. 772-774.

Martius J. Die ansteigende infektion in der Schwangerschaft als eine Ursache der Fruhgebur // *Z. Geburtsh. Perinatol.* -1989. -Bd. 193, №1. -S. 1-7.

Massobrio M., Benedetto C., Borgogno G., Cavallero G. Immunocomplessi e prostaglandine nella gestosi ERH // *Minerva ginecol.* -1983. -Vol. 35, №11. -P. 691-698.

Moodley J., Norman R. J., Reddi K. Central venous concentrations of immunoreactive prostaglandins E, F, and 6-keto-prostaglandin F, in eclampsia // *Brit. med. J.* -1984. -Vol. 288, №6429. -P. 1487-1489.

Mueller-Eckhardt G., Heine O. Pravention habituellder Aborte mit intravenos verabreichten polyvalenten immunoglobulinen // *Gynakologie.* -1990. -Bd. 23, №3. -S. 160-163.

De Myulder X. Etiologie du travail premature: Quel est role des facteurs Psychologiques ? // *J. Gynecol. Obstetr. Biol. Reprod.* -1990. -Vol. 19, №1. -P. 77-82.

Ogburn R. L., Williams P. P., Johnson S. B., Holman R. T. Serum arachidonic acid levels in normal and preeclamptic pregnancies // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* -1984. -Vol. 148, №1. -P. 5-9.

Papiernik E. Epidemiology of preterm births and its change over time (1971-1986) // *Europ. J. Obstetr. Gynecol.* -1989. -Vol. 33, №1. -P. 7-9.

Pinon A., Comino R. Proteinas y lipidos on la preeclampsia // Rev. Esp. Obstetr. Ginecol. - 1988. -Vol. 47, №323. -P. 39-42.

Rappoport V.J., Hirata G., Yapp H.K. Antivasular endothelial cell antibodies in severe pre-eclampsia // Amer. J. Obstetr. Gynecol. -1990.-Vol. 162. -P. 138-146.

Regan L., Brande P. R., Prembath R. L. Influence of pastreproductive performance on risk of spontancons abortions // Brit. Med. J. -1989. -Vol. 298, №6648. -P. 541-545.

Roero R., Masor M., Ovarsum E. II there an association between colonisation with group B streptococcus and prematuri // Reprod. Med. -1989. -Vol. 34, №10. -P. 797-801.

Romero R., Quintero R., Cyarzum E. et al. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes // Amer. J. Obstetr. Gynecol. -1988. -Vol. 159, №3. -P. 661-666.

Strom W. Nebenwirkungen fur das Ntugeborme nachtockolytischer Therapie // Gynakol. Prax. -1989. -Bd. 13, №2. -S. 237-243.

Takahashi K., Imai A., Tamaya T. Preterm labor und bacterial intra-amniotic infection: Arachidonic acid liberation by the ax phospholipase A₂ // Arch. Gynecol. -1988. -Vol. 214, № 1. -P. 1-6.

Teichmann A. T. Vorkommen und psychosoziale Bedingungen der vorsetigen wehentatigkeit // Gynakologe. -1987. -Bd. 20, №1. -S. 14-19.

Wischnik A., Hettenbach A., Schmidt R., Hug G. Zum Einflub der Komedikation mit Magnesiumsulfat bei betamimetischer Tokolyse anf Parameter des Salz-Wasser-Haushalts // Z. Geburtshife Perinatol. -1990. -Bd. 194, №1. -S. 40-45.

Yamaguchi M., Mori N. 6-ketoprostaglandin F_{1α}, Thromboxane B₂, And 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F concentrations of normotensive and preeclamptic patients during pregnancy delivery? And the postpartum period // Amer. J. Obstetr. Gynecol. -1985. -Vol. 151, №1. -P. 121-127.

Yamaguchi M., Mori N. Urinary excretion of 6-keto-prostaglandin F_{1α} in preeclampsia // Arch. Gynecol. -1988. -Vol. 244, №1. -P. 7-13.

Содержание

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
Часть I. ДИАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА, СПОСОБЫ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ПРИ ЭТОЙ ПАТОЛОГИИ	
Глава 1. Диагностика задержки роста и развития плода.....	6
Глава 2. Принципы профилактики и ведения беременных группы риска по задержке развития плода.....	15
Глава 3. Лечение беременных с задержкой развития плода.....	17
Глава 4. Состояние плода при плацентарной недостаточности.....	22
Глава 5. Родоразрешение при задержке развития плода.....	23
Часть II. ПЛОД И НОВОРОЖДЕННЫЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ АКУШЕРСКИХ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ БЕРЕМЕННОСТИ	
Глава 1. Плод и новорожденный при гестозе у матери.....	25
1.1. Состояние перекисного окисления липидов у женщин с гестозами.....	25
1.2. Состояние окислительного фосфорилирования у беременных с гестозами.....	27
1.3. Состояние иммунной системы у беременных с гестозами.....	30
1.4. Эндогенный синтез простагландинов у беременных с гестозами.....	33
1.5. Роль системной воспалительной реакции в патогенезе гестозов.....	35
1.6. Течение беременности и родов у женщин с гестозами.....	38
1.7. Развитие детей в первые годы жизни, родившихся при беременности, осложненной гестозом.....	49
Глава 2. Угроза недонашивания беременности и внутриутробная задержка развития плода.....	51
2.1. Диагностика угрозы прерывания беременности.....	56
2.2. Лечение угрозы прерывания беременности.....	62
2.3. Развитие недоношенных детей в первые годы жизни.....	71
Глава 3. Влияние неспецифических воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщины на развитие гестозов, недонашивания беременности, задержку внутриутробного развития плода.....	74
3.1. Течение периода новорожденности у детей, матери которых перенесли неспецифические воспалительные заболевания гениталий.....	76

Глава 4. Перенашивание беременности и нарушение внутриутробного развития плода, новорожденного и ребенка в первые годы жизни.....77

Часть III. МОРФОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ, ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО, СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ ИММУНОГЕНЕЗА ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ НАРУШЕНИЯХ РОСТА И РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Глава 1. Морфологическая характеристика плаценты внутриутробных нарушениях роста и развития плода..... 86

Глава 2. Патологическая анатомия плода и новорожденного при нарушениях внутриутробного роста и развития..... 95

Глава 3. Морфологическое состояние органов иммуногенеза при внутриутробных нарушениях роста и развития плода..... 98

ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... 105

ЛИТЕРАТУРА..... 107

Akusher-Lib.ru

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

Леонид Васильевич Василенко
Сергей Алексеевич Степанов
Елизавета Владимировна Куслиева

**ПЛОД И НОВОРОЖДЕННЫЙ ПРИ НАРУШЕНИИ ВНУТРИУТРОБНОГО
РАЗВИТИЯ**

Редактор Ю. М. Скачкова
Корректор Е. М. Сизова

Лицензия ЛР № 020399 от 11.02.1998 Госкомитета
по печати РФ

Подписано к печати	Усл. печ. л.	Формат
Бумага типогр. №	Тираж	Заказ

Саратовский государственный медицинский университет
410026, Саратов, Большая Казачья, 112

Типография

AKusher-Lib.ru

Vasilenko, L.V., Stepanov, S.A. i E.V. K...
Plod i novorozhdennyi pri narushenii vnu...



1024959

A2016170