

**И. И. Грищенко
В. А. Шилейко**

**Взаимоотношения
организмов
матери
и плода
в условиях
несовместимости их
по резул-
с-фактору**

медицина 1972

И. И. Грищенко,
В. А. Шилейко

ЧН-87

Взаимоотношения организмов матери и плода в условиях несовместимости их по резус-фактору



МОСКВА
«МЕДИЦИНА» 1972

Введение

Аntenатальная охрана плода продолжает оставаться в центре внимания врачей различных специальностей, и в первую очередь акушеров-гинекологов. Эта важная проблема не может быть решена без углубленного изучения вопросов взаимоотношений организмов матери и плода. В последние годы этому уделяется все больше внимания, что позволило наметить ряд профилактических и лечебных мер при том или ином осложнении беременности. Однако в условиях изоиммунизации организма матери к резус-фактору плода эти вопросы наименее изучены. В то же время известно, что видное место в перинатальной патологии занимает гемолитическая болезнь новорожденных, возникающая на почве несовместимости организмов матери и плода по резус-фактору.

Среди причин антенатальной гибели плода гемолитическая болезнь стоит на втором месте. Это заставляет искать и совершенствовать пути профилактики гемолитической болезни. И хотя в последние годы предложен метод профилактики гемолитической болезни новорожденных путем применения иммуноглобулинов антирезуса Д этот вопрос в настоящее время не может считаться решенным, так как указанный метод предусматривает для предотвращения изоиммунизации введение иммуноглобулина женщине в первые сутки после первых же родов. Возможно, что со временем он и поможет решить проблему серологического конфликта, но в настоящее время имеется много женщин, уже изоиммунизированных и желающих иметь детей. Изучение вопросов взаимосвязи организмов матери и плода у таких женщин позволит глубже понять изменения, происходящие при этом в их организмах, и наметить пути профилактики и лечения гемолитической болезни новорожденных.

Учитывая чрезвычайную важность решения этих вопросов, коллектив акушерско-гинекологической клиники лечебного факультета Харьковского медицинского института в течение многих лет изучает проблему несовместимости организмов матери и плода по резус-фактору. Было прослежено течение беременности и родов у женщин с отсутствием резус-фактора, изучено состояние

центральной нервной системы у изоиммунизированных женщин, функциональное состояние коры надпочечников, печени, что позволило выработать патогенетический метод профилактики гемолитической болезни. Применение его позволило снизить перинатальную смертность с 51,3 до 12,04%. Производилось изучение всей взаимосвязанной биологической системы: мать—плацента—плод—поворожденный. Это отличает наши исследования от исследований других авторов, которые касались тех или иных видов обмена веществ в организме или матери, или новорожденного, или в плаценте. Такое разрозненное изучение отдельных звеньев этой биологической системы не дает полного представления о взаимосвязи организмов матери и плода. Нами изучались показатели того или иного обмена веществ как у матери, плода и новорожденного, так и в плаценте. В этом новизна данного подхода к решению изучаемых вопросов. Кроме того, мы впервые представили клинко-иммуно-патоморфологические параллели, что дает возможность глубже познать вопросы взаимоотношений организмов матери и плода в условиях резус-конфликта.

С целью более глубокого изучения вопросов взаимосвязи организмов матери и плода при этой патологии мы поставили перед собой задачи: 1) выяснить, содержатся ли в плаценте резус-фактор и противорезус-антитела; 2) проследить данные патоморфологического и гистохимического исследований в плацентах с учетом иммунологических изменений в них; 3) определить показатели белка и белковых фракций, сульфгидрильных групп, полисахаридных комплексов, витамина С в крови матери, плода и в плаценте; 4) определить состояние плода (с учетом выявленных нарушений взаимосвязи организмов матери и плода) изоиммунизированных женщин с помощью спектрофотометрического исследования околоплодных вод, данных фонокардиоактографии.

Полученные результаты свидетельствуют о глубоких сдвигах в различных видах обмена веществ в организме матери и плода, о глубоких изменениях в структуре и функции плаценты. Материалы обработаны методом вариационной статистики.

Книга представит интерес как в теоретическом, так и в практическом отношении, тем более, что в результате проведенных исследований намечаются пути патогенетической терапии изоиммунизированных женщин и их детей.

Иммунологические и морфологические изменения в плаценте изоиммунизированных женщин и в органах их плодов, погибших от гемолитической болезни

Общие сведения об обмене между организмами матери и плода. Исследованиями физиологов, биологов и акушеров доказана важность нормального эмбриогенеза для полноценного развития плода (Л. С. Волкова, 1963, 1964; В. И. Бодяжина, 1961; М. А. Петров-Маслаков и С. М. Беккер, 1962; Л. С. Персианинов и др., 1963; Boyd, 1960; Coquoin-Carnot, Bescot-Liversam, Guillam, 1964, и др.). Патологические явления в процессе развития оплодотворенного яйца могут вызвать тяжелые эмбриопатии, приводящие к аборту или к внутриутробной асфиксии, а также к развитию различных заболеваний плода, проявляющихся только в постнатальном периоде. Вот почему для лучшего понимания патологических состояний новорожденного необходимо знание механизмов взаимосвязи эмбриона и плода с матерью в различные периоды беременности. Это поможет понять патогенез различных заболеваний и значительно улучшить антенатальную охрану плода.

Н. Л. Гармашевой (1955, 1961) показано, что от срока беременности зависят характер взаимосвязи организма матери и плода, патогенез и клиника заболевания, профилактика и лечение осложнений внутриутробного развития плода. Наименее полно исследован самый ранний этап развития эмбриона — до имплантации плодного яйца. Процесс имплантации в настоящее время (Н. Л. Гармашева, 1955; А. А. Логинов, 1960, и др.) рассматривается как результат взаимодействия зародыша и организма матери. Регуляция взаимоотношений между организмом плода и матери осуществляется как гуморальным, так и рефлекторным путем.

Н. Л. Гармашева (1955) схематически выделяет следующие процессы, характерные для организма матери

в период беременности: 1) реакция на рост и развитие эмбриона; 2) реакция на быстро возникающие изменения жизнедеятельности плода; 3) реакции, измененные в связи с беременностью, на внешние раздражения.

Биологическое значение этих реакций состоит в приспособлении организма матери к постоянно изменяющимся потребностям эмбриона при соблюдении равновесия с внешней средой. Основными рефлексамися являются разнообразные безусловные рефлексы с рецепторов матки. Именно с них начинаются реакции организма матери, необходимые для нормального развития беременности. Такая рефлекторная связь не является односторонней, в ней принимает самое активное участие и плод. Раздельно возникающие в организме матери и плода рефлекторные реакции опосредованно связаны между собой. Авторами доказана возможность активной передачи импульсов от плода к матери через пуповину, плаценту и околоплодные оболочки. Экспериментальные и клинические исследования говорят о зависимости развития плода от состояния нервной системы организма матери. Отмечены нарушения развития плода вследствие недостаточной приспособительной реакции нервной системы организма матери. Н. Л. Гармашева (1961) показала, что нервная регуляция способствует приспособлению организма матери к развивающемуся плоду. При нарушении этих регуляторных процессов может изменяться количество поступающего к плоду кислорода, что может привести к нарушению развития плода. Это имеет особое значение после 20-й недели беременности. Роль матери в обеспечении нужного равновесия системы мать—плод огромна. Поэтому, воздействуя должным образом на организм матери, можно способствовать нормальному развитию плода.

Иммунобиологические взаимосвязи организмов матери, плода и плаценты. Проблема взаимосвязи организмов матери и плода не ограничивается нервнорефлекторными связями. Немалую роль играют и гуморальные взаимоотношения. Групповые, стадийноспецифические и органоспецифические антигены развиваются на ранних этапах эмбрионального развития (О. Е. Вязов, Л. С. Волкова, И. И. Титова и А. И. Мурашова, 1962; О. Е. Вязов, Л. С. Волкова, 1965). Эти гуморальные взаимоотношения особенно важны для регуляции процесса эмбриогенеза в ранние сроки беременности. К важным, но еще не ре-

ценным вопросам относится преодоление или ликвидация антигенной несовместимости организмов плода и матери, одним из проявлений которой является гемолитическая болезнь новорожденных.

Что касается дифференцировки тканей плодного яйца в отношении резус-антигена, то в литературе существуют противоречивые данные. Одни авторы (Boorman, Dodd, 1943; Käser, 1947; van Bolhish, 1948; Baszo, Gyöngyössi, 1959; Thomsen, Berle, 1960; Pozzi, Marzetti, 1962; Др. Бобев и Ив. Иванова, 1953, и др.) считают, что ткани плаценты дифференцированы в отношении резус-антигена. В то же время другие авторы (Martius, 1956; Preisler, 1963; Seelen, Bakker, 1960) не выявили наличия резус-антигена в тканях плаценты.

В амниотической жидкости также одни авторы находили резус-антиген (Witebsky, Mohr, 1945; Slomska, 1951; Baszo, Gyöngyössi, 1959, и др.), другие — не выявили наличия резус-субстанций (Roy, Chatteryla, 1962, и др.).

В 1949 г. П. И. Косяков обнаружил резус-антиген в клетках желудка, пищевода, а в 1952 г. — и в клетках раковых опухолей. Brading, Walsh (1954) находили резус-антиген и антитела в клетках различных органов детей. Chown (1955) обнаружила в 6-недельном эмбрионе содержание резус-антигенов, Furuhata Tanemoto (1962) — на II месяце внутриутробной жизни, В. А. Струков (1958) — у плода на III месяце беременности. В дальнейшем многими исследователями был обнаружен резус-антиген в различных органах, больше всего его находили в печени и селезенке (Г. П. Полякова, 1956; З. Ф. Васильева, 1959; Slomska, 1951; Brading, Walch, 1954; Kölbe, 1956, и др.). Haskowa (1961) считает, что эмбриональные ткани настолько зрелы в антигенном отношении, что способны вызвать реакцию трансплацентарного иммунитета.

Изменения плаценты на различных этапах эмбрионального развития играют большую роль в росте плода, так как плацента является основным связующим звеном между организмом матери и плода. Как показали исследования И. А. Аршавского (1961), в случае действия патогенных раздражителей в эмбриональном, эмбриофетальном и фетальном периодах исключается возможность образования физиологически полноценной плаценты. При изосенсибилизации организма беременной жен-

щины в плаценте в течение длительного времени соприкасаются две различные в антигенном отношении системы — материнский организм и организм плода. Безусловно, в таких случаях плацента находится в условиях, отличных от нормальной беременности. Это может отразиться на ее строении, функции, а следовательно, и на развитии плода. При этом, как правило, нарушается проницаемость плацентарного барьера и он становится проходимым не только для крупных молекулярных веществ. Создаются условия для более легкого перехода клеток плода в кровотоки матери и антител от матери к плоду (В. Габриелян, 1938; П. Н. Косяков и М. А. Умнова, 1950; С. А. Рабинович, 1958; Л. С. Волкова, 1961; Levine, 1948; Dausset, 1959; Taylor, Kullman, 1961, и др.).

Еуquem (1961) считает, что передача антител облегчается вследствие образования в плаценте инфаркта, вызванного реакцией антиген—антитело. Grambell, Briezley (1954) подчеркивают, что передача антител может идти не только через плаценту, но и через хорион в амниотическую жидкость, а оттуда поглощаться плодом, причем этот процесс поглощения избирательный. Так, неполные анти-Д-антитела поступают к плоду легче, чем полные. Wiener (1948), П. Сырбу, А. Нандриш, А. Загрэвеску, М. Фотино (1962) и др. также отмечают, что плацентарный барьер участвует в процессе фильтрования материнских антител. Wentworth (1964) образование тромбов межворсинчатых пространств рассматривает как приспособительный механизм, ограничивающий поступление крови плода в кровь матери. В ряде случаев плацента может стать не проницаемой для антител (Г. П. Полякова, 1956; Р. Попиванов, 1955; Tovey, 1945, и др.), ввиду чего необходимо более углубленное изучение этого свойства плаценты, являющегося одним из проявлений защитной функции ее как для матери, так и для плода (Л. С. Волкова, 1957, 1959; Б. М. Пэттен, 1959; Oettinger, Witebsky, 1928; Braman, 1944; Tovey, 1945, и др.). По данным О. Е. Вязова (1960), иммунологические отношения между организмами матери и плода регулируются плацентой. Плацента при этом каким-то образом связывает изоантитела матери, которые могут повредить ткань плода. Вырабатываемые у матери при резуснесовместимости антитела приводят в ряде случаев к существенному нарушению хода эмбрионального развития.

Изучая вопрос о механизме естественных защитных реакций организма, в результате которых не возникает конфликта на почве антигенной несовместимости крови матери и плода, Л. С. Волкова (1956, 1959, 1961, 1963, 1964) наблюдала резкое снижение титра несовместимых антител в ретроплацентарной и пуповинной крови. Это рассматривается автором как один из защитных механизмов, ограждающих плод от «иммунологического повреждения». Взаимозащита организмов матери и плода при изоантигенной несовместимости их тканей осуществляется, по мнению автора, не в связи с антигенной «нейтральностью» тканей плаценты, как полагали Oettinger, Witebsky (1928) и др., а благодаря наличию в плаценте соответствующих антигенов. Раннее дифференцирование антигенов в тканях амниона, хориона и в амниотической жидкости позволяет думать, что иммунологические отношения между матерью и плодом могут оказать влияние на развитие зародыша уже с первых недель беременности. Отсутствие конфликтных реакций в случае несовместимости крови матери и плода по резус-фактору О. Е. Вязов, Л. С. Волкова, И. И. Титова, А. И. Мурашова (1962) объясняют тем, что антигены тканей зародыша, против которых направлены антитела крови матери, наиболее рано и в наибольшем титре формируются в зародышевых оболочках и амниотической жидкости. Эти антигены блокируют соответствующие антитела матери, препятствуя их проникновению в кровь и ткани зародыша. При изменении антигенной дифференцировки зародышевых оболочек и околоплодной жидкости наблюдаются различные осложнения беременности и развития плода (гемолитическая болезнь, мертворождения, выкидыш).

О возможном связывании антител плацентой свидетельствуют и данные Boorman, Dodd (1943), Witebsky, Mohn (1945), van Bolhuis (1948), Polacek (1961), P. Воврик, М. Скорчиньски, З. Скшыпулец (1968) и др. Наряду с этим Martius (1956) и др. считают, что связывание антител матери антигенами плода происходит только в сосудах.

Защитное действие плаценты при изоантигенной несовместимости проявляется и в выведении продуктов разрушения эритроцитов плода антителами матери (Ю. В. Гулькевич, Э. Е. Штыцко, 1960; К. Полячек, 1962; Carol, Kunze, Daute, 1963, и др.).

Регулирующие защитные функции плацентарного барьера по мере развития плода нарастают и делаются все более совершенными (И. С. Биргер, 1937). При изоантитенной несовместимости они могут быть нарушены, о чем свидетельствуют приведенные данные.

Патоморфологические изменения в плаценте изоиммунизированных женщин. Мы не останавливаемся на всех процессах, протекающих в плаценте, так как это не является предметом нашего изучения. Однако отметим, что, будучи физиологическим барьером, плацента выполняет сложные и многообразные функции обмена между организмом матери и плода. Через плаценту из крови матери плод получает вещества, необходимые для его развития, и выделяет продукты его обмена. При этом основную роль играют не законы физики (диффузия и осмос), а активная жизнедеятельность синцитиального покрова ворсин. Подтверждением этого служит наличие в плаценте ферментов, принимающих участие в превращении гликогена, расщеплении и синтезе жиров, белков (П. Д. Горизонтов, 1946; Е. М. Беркович, 1948; А. П. Дыбан, 1959; Д. Мужнай, 1963, и др.). Через плаценту к плоду поступают кислород, витамины, гормоны, железо, калий, натрий, кальций, медь и другие необходимые для плода вещества. Вполне понятно, что нарушение структуры плаценты повлечет за собой нарушение функции ее, а следовательно, и нарушение развития плода.

По данным большинства исследователей, при изоантитенной несовместимости организмов матери и плода в плаценте наблюдаются довольно значительные морфологические изменения (Л. В. Тимошенко, 1953; А. А. Черняк, 1958; Э. Ю. Задвиль-Варшавская, 1958; И. Р. Зак, 1961; А. С. Егоров, 1962; А. В. Жуковец, 1962; Э. Е. Штыцко, 1962; А. Ф. Яковцова, 1964, 1965; Kline, 1948; Marziale, 1961; Bradburg, Goplerud, 1963).

Еще в 1910 г. Schridde обратил внимание на наличие при общей водянке новорожденных отека ворсин при отсутствии спирохет и воспалительных изменений в них. В дальнейшем более подробно были описаны изменения в плаценте при общей водянке новорожденных (А. И. Абрикосов, 1916; Teuffel, 1911; Kowacs, 1930; Hellman, Hertig, 1938, и др.). Многие исследователи отмечают зависимость обнаруженных изменений от степени изосенсибилизации организма матери, наблюдая более выраженные изменения при высоком титре антител и тяжелом

поражении ребенка (И. Р. Зак, 1961; А. Ф. Яковцова, 1964; Crawford, 1959; Thomsen, Berle, 1960, и др.). Другие же авторы не отметили строгого параллелизма между тяжестью гемолитической болезни и поражением ткани плаценты (Ю. В. Гулькевич, Э. Е. Штыцко, 1960; Umdenstock, 1958; Carol, Kunze, Dante, 1963, и др.). Некоторые авторы вообще не находили зависимости между тяжестью поражения ребенка, высотой титра антител и изменениями плаценты (Beckmann, Teldmann, Schümmelsfeder, 1954, и др.). Однако такие наблюдения единичны. Как правило, в плаценте при гемолитической болезни новорожденных имеются довольно выраженные изменения. Уже при осмотре такой плаценты обращают на себя внимание ее большая величина, отечность, бледность, особенно при отечной форме гемолитической болезни ребенка.

Дольки плаценты большие, неровные, напряженные, с широкими и глубокими разделяющими их бороздами (Э. Е. Штыцко, 1962; Essbach, 1961, и др.). С поверхности разреза тканей плаценты стекает прозрачная жидкость. Оставленная на несколько часов в лотке такая плацента выделяет до двух стаканов прозрачной желтушной жидкости (Л. В. Тимошенко, 1966). Оболочка такой плаценты зеленоватого цвета, пупочный канатик отечный, студневидный; вес плаценты значительно выше нормального и колеблется от 800—1000 г при желтушной форме до 2000—2600 г при отечной форме. Вес плаценты увеличен в основном за счет отека ее. Характерно значительное уменьшение отношения веса плода к весу плаценты. Если в норме соотношение равно 1:6—1:7 (И. С. Дергачев, 1960; Л. С. Персианинов, 1959), то при гемолитической болезни 1:1,2 (А. С. Егоров, 1962), 1:1,3 (Resnik, 1946), 1:3 или 1:2 (Л. С. Персианинов, 1959, и др.); в отдельных наблюдениях это соотношение может быть 1:1 (А. А. Черняк, Т. С. Рабцевич, 1959).

Размеры плаценты также больше обычных. Так, диаметр ее увеличивается с 15—16 до 25 см. Она растянута по поверхности (Mayer, Ducas, Levi, 1963). Толщина плаценты достигает 5—7 см вместо 3 см. Некоторые авторы (Crawford, 1959) наблюдали чрезмерный рост плацент не по поверхности, а именно за счет увеличения ее толщины. О «необычайной массивности» плаценты говорят Hempel, Schmidt (1956). Более резко указанные изменения выражены в плаценте при рождении ребенка с отеч-

ной формой гемолитической болезни. В случае антенатальной смерти плода плацента также рыхлая, мясистая, отечная, бледно-розового цвета. При легких анемических формах гемолитической болезни плацента макроскопически может быть и не изменена.

При микроскопическом исследовании плаценты наибольшие изменения обнаруживаются также при отечной форме гемолитической болезни при антенатальной и постнатальной смерти плода, т. е. при наиболее тяжелых формах гемолитической болезни. При отечной форме гемолитической болезни диаметр ворсин плаценты увеличивается в 3—3½ раза, края их фестончатые, строма отечна, разрыхлена. Сосуды в ворсинах расположены по периферии, стенки их утолщены. В результате большого отека ворсин значительно уменьшаются межворсинчатые пространства (А. С. Егоров, 1962; Thomsen, Berle, 1960), что нарушает обмен веществ между организмом матери и плода. Проницаемость сосудистой стенки повышена, а это способствует, по данным А. С. Егорова (1962), выходу плазмы, выпадению фибрина в межворсинчатое пространство и образованию тромбоза. В связи с этим во многих участках такой плаценты наступает некроз ворсин. Мезенхимальная ось ворсин описываемых плацент, по данным Gabriel, Fournie (1958), плотная, богатая клетками и коллагеновыми волокнами. Явления склероза отечных ворсин описаны некоторыми авторами (А. И. Абрикосов, 1916; Pospisil, Horsky, 1959; Becker, Vleyl, 1961, и др.).

При тяжелой гемолитической желтухе чаще наблюдается не отечный, а гиперпластический тип плаценты (Beckmann, Feldmann, Schummelsfeder, 1954; Martius, 1956, и др.). При этом в ворсинах содержится скудное количество жидкости. Они как бы сморщены, строма склерозирована, клетки в строме их располагаются густо. Эти же авторы указывали на возможность сочетания в одной и той же плаценте как отечного, так и гиперпластического типа. В дальнейшем многие авторы не только подтвердили это, но и отметили наряду с измененными ворсинами наличие юных ворсин-регенератов, «почкование ворсин» (Crawford, 1959; Thomsen, Berle, 1960; Т. Г. Софиенко, Р. С. Мирсагатова, Е. А. Абакуменко, 1964, и др.), что рассматривается ими как компенсаторно-приспособительный фактор поврежденного органа. По своим растущим конечным ворсинам плацента

при гемолитической болезни имеет вид, типичный для менее зрелых плацент. С более интенсивным ростом ворсин происходит и интенсивный рост сосудистой сети в них.

Изучая сосуды ворсин хориона, А. С. Егоров (1962) показал, что в ворсинах развивается своеобразная архитектура капилляров, представленная в виде огромного клубка петель, вмещающего большое количество крови. Такое построение сосудов, по мнению автора, целесообразно при малокровии плода и все возрастающем нарушении маточно-плацентарного кровообращения. Автор показал, что лишь обильно развитая сосудистая сеть хориона длительное время поддерживает газообмен при все возрастающем гемолизе эритроцитов плода. На повышенную васкуляризацию плацент при гемолитической болезни как компенсаторно-приспособительный фактор указывает также ряд авторов (Hörman, 1958, 1962; Pailier, Dellcour, Savary, Vitse, Monnier, 1961, и др.). Такая плацента, по выражению Hörman (1962), борется за существование плода.

Наряду с изменениями в распределении сосудов происходят значительные изменения в структуре стенок сосудов (А. С. Егоров, 1962; Kline, 1948; Gabriel и Fournie, 1958, и др.). При этом наблюдаются отек адвентиции, эндартерииты, венозные эктазии, разрывы капилляров в области концевых ворсинок, что способствует сенсбилизации благодаря переходу эритроцитов плода в кровяное русло матери.

Большие изменения в сосудистой стенке обнаруживали Burstein, Blumenthal (1962), Burstein, Berns, Hirata, Blumenthal (1963). Они отметили явления резко выраженной эндотелиальной пролиферации, в результате которой может наступить полная облитерация многих крупных сосудов. Одновременно с этим наблюдали утолщение ПАС-положительных мембран, располагающихся под эндотелием капилляров ворсин и наличие ПАС-положительных фибрилл между эндотелиальными клетками. Авторы считают, что средняя тяжесть поражения сосудов параллельна тяжести поражения ребенка. Смертность, по их данным, уменьшается вместе с уменьшением пролиферативных изменений, так как последние могут стать причиной гибели плода. Значительные изменения сосудистой стенки, по мнению Martius (1956), говорят о том, что реакция антиген—антитело происходит только

в сосудах. Наряду с этим Thomsen и Berle (1960) указывали на то, что морфологические исследования плаценты не дают оснований утверждать, что местом серологического конфликта являются только сосуды, так как не менее тяжелые изменения имеются и вне сосудов. Как видно из приведенных данных, вопрос этот в литературе еще не разрешен.

Нет единого мнения и в отношении проницаемости плаценты. Если одни авторы указывают на повышенную проницаемость плацент сенсibilизированных женщин, то другие — на пониженную. Так, В. М. Фалугина (1960) при гистохимическом исследовании обнаружила повышенное количество высокополимерных кислых мукополисахаридов. В этом автор видит основную причину понижения проницаемости плаценты, ведущей к антенатальной гибели плода. При аналогичных исследованиях Т. Г. Софиенко с соавторами (1964) обнаружила повышение проницаемости при отечной форме гемолитической болезни в результате накопления высокополимерных кислых мукополисахаридов и коллагенизации аргирофильной субстанции плаценты.

Наряду с описанными изменениями отмечаются большие изменения и в клеточном составе плацентарной ткани. Появляются в большом количестве крупные клетки Кащенко-Гофбауэра (А. А. Черняк, Т. С. Рабцевич, 1959; А. Ф. Яковцова, 1964; Metier, 1954, и др.), о функции которых существуют различные мнения.

Geller (1957) наблюдал появление этих клеток в ворсинах, лишенных сосудов. По его мнению, в таких случаях эти клетки принимают на себя функцию обмена, чтобы поддержать обмен веществ до образования в ворсинах капилляров. Об этом говорит высокая гистохимическая активность клеток, которые содержат ПАС-положительные вещества и обладают, по данным Thomsen (1962), исключительной активностью фосфатазы. Geller полагает, что эти клетки принимают участие в образовании сосудов. По мнению А. П. Дыбана (1959), клетки Кащенко-Гофбауэра имеют прямое отношение к гемопоэзу. Клетки Кащенко-Гофбауэра, так же как и клетки Ланганса, после V месяца беременности являются показателем незрелости ворсин. По мнению многих авторов, об этом же говорят и очаги экстрамедуллярного кроветворения в строме ворсин при универсальном отеке (Metier, 1954; Martius, 1956; Umdenstock, 1958,

и др.). Наряду с этим А. А. Черняк и Т. С. Рабцевич (1959) и др. не обнаружили экстрамедуллярных очагов кроветворения в строме ворсин.

Что касается эпителиального покрова ворсин, то Magtius (1956) считает, что он не изменяется. А. А. Черняк и Т. С. Рабцевич отметили лишь в отдельных местах пролиферацию синцитиального слоя. Thomsen, Berle (1960), Essbach (1961), Т. Г. Софиенко с соавторами (1964) и др. наблюдали выраженные дистрофические и некробиотические изменения в эпителии ворсин. При этом Thomsen, Berle (1960), Essbach (1961) высказывают предположение, что образующаяся в большом количестве фибриноидная субстанция межворсинчатого пространства, в частности на поверхности ворсин, где разрушен синцитиальный покров их, имеет значение для резорбции антител.

Описанные изменения в плацентах при гемолитической болезни многими авторами расцениваются как характерные для гемолитической болезни (Thomsen, Berle, 1960; Gabriel, Fournie, 1958, и др.). В то же время Е. И. Плакина-Сабашвили (1960), Burstein, Berns и др. (1963) говорят о неспецифичности изменений в плаценте при изоантгенной несовместимости.

Из приведенных данных видно, что еще не разрешены многие вопросы о строении и функции плаценты при изосенсибилизации. Тем не менее ясно, что важную роль в характере иммунологических взаимосвязей организмов матери и плода играют плацента, плодные оболочки и околоплодная жидкость. Плацентарный барьер является наиболее важным из всех факторов, предупреждающих изосенсибилизацию организма матери к антигенам плода.

Результаты исследования плаценты на содержание в ней резус-антигена. В связи с обсуждением вопроса о патогенезе гемолитической болезни новорожденных возникает необходимость изучения дифференцировки тканей плаценты и органов плода в отношении резус-антигенов. По этому поводу имеются разноречивые данные, что побудило нас заняться изучением данного вопроса. Поскольку об иммунитете и функциональном состоянии органа можно судить и по морфологическим изменениям, то нами наряду с изучением иммунологических данных прослежены и морфологические изменения в плаценте изосенсибилизированных женщин,

Содержание резус-антигена в плаценте нами исследовано в опытах с абсорбцией посредством антирезус-сыворотки, имевшей определенный титр резус-антител. Одновременно определяли резус-антигены и групповые антигены в эритроцитах пуповинной крови и в эритроцитах, не содержащих резус-антигена (контроль). Исследования проводили по методике, описанной Baszo, Gyöngyössi (1959). Сразу же после рождения ребенка определяли в пуповинной крови группу крови и резус-принадлежность. Для дальнейших исследований 8—10 мл сыворотки пуповинной крови инактивировали в течение 30 минут при 56°. Плаценту тщательно отмывали от крови вначале водопроводной водой, затем физиологическим раствором поваренной соли. Когда материнская часть плаценты становилась белой, то слущивали с нее слой весом 1—2 мг и растирали в ступке до кашицеобразного состояния. Полученную клеточную смесь промывали вначале физиологическим раствором поваренной соли, затем инактивированной сывороткой пуповинной крови. Осадок эритроцитов исследуемой пуповинной крови и эритроциты сыворотки женщины с отсутствием резус-фактора в крови промывали вначале физиологическим раствором, а затем инактивированной собственной сывороткой. После этого для абсорбции брали 0,5 мл резус-сыворотки с определенным титром антител (1:256 и в отдельных случаях 1:128) и 0,25 мл осадка отмытых эритроцитов пуповинной крови; 0,5 мл той же сыворотки и 0,25 мл тканевого осадка; 0,5 мл той же сыворотки и 0,25 мл осадка отмытых эритроцитов крови женщины с отсутствием резус-фактора. Эти смеси выдерживали в течение часа при 37° в водяной бане, после чего центрифугировали и готовили разведения надосадочной жидкости. Первая серия опыта содержала разведение стандартной резус-сыворотки без инкубации; вторая серия содержала разведения резус-сыворотки, абсорбированной эритроцитами плода; третья серия содержала разведения резус-сыворотки, абсорбированной клетками плаценты; в четвертой серии была резус-сыворотка после контакта с эритроцитами крови женщины с отсутствием резус-фактора. К полученным разведениям добавляли одну каплю 2% взвеси О-резусположительных эритроцитов и все это выдерживали 2 часа в водяной бане при 37°. Учет реакции производили под микроскопом. Снижение титра резус-сыворотки не менее чем на 4 ступени

свидетельствовало о наличии резус-антигена в исследуемой ткани; Baszo, Gyöngyössi (1959) считали положительной реакцию при снижении титра антител стандартной сыворотки на две ступени разведения. Этим методом нами исследованы ткани 22 плацент.

Мы не считали реакцию положительной при снижении титра антител на 2—3 ступени, так как при исследовании заведомо резусотрицательных эритроцитов мы наблюдали снижение титра на 1—2, а в одном случае — на 3 ступени. Поэтому мы считали положительной реакцию при снижении титра антител исследуемых сывороток лишь на 4 ступени и больше. Этим исключалась возможная ошибка в оценке результатов.

При глубоком анализе данных исследования оказалось, что клетки плаценты резусположительных плодов снижают титр резус-сыворотки не менее чем на 5 ступеней. В то же время при резусотрицательной крови у плода и матери клеточный осадок плацентарной ткани снижал титр антител резус-сыворотки лишь на 1—2 ступени. Это дает нам право присоединиться к мнению авторов, считающих, что резус-антиген содержится не только в эритроцитах плода, но и в тканях плаценты. Определение содержания резус-антигена в околоплодной жидкости мы не могли произвести, так как не располагали резус-сывороткой, содержащей полные антитела в высоком титре. Аналогичное снижение титра антител сыворотки было и после взаимодействия с эритроцитами плода, плацента которого исследовалась. В 4 наблюдениях мы отметили несколько большее снижение (на одну ступень) титра антител сыворотки после инкубации ее с клетками плаценты, чем с эритроцитами плода. Во всех этих 4 случаях родились дети с тяжелой формой гемолитической болезни, из которых двое умерли. При определении антител, фиксированных тканями этих плацент, выяснилось, что таковые имеются в трех плацентах, но полной абсорбции ни в одном случае не было. Это говорит о том, что какая-то часть плаценты осталась свободной от антител. Очевидно, это и дало возможность определить наличие резус-антигена в ней. К сожалению, нам не удалось исследовать плаценты детей с отечной формой гемолитической болезни. Возможно, что в таких случаях определение резус-антигенов, содержащихся в плаценте, было затрудненным в связи с блокированием их противорезусными антителами.

В связи с обнаружением резус-антигена в тканях плаценты развитие патологических процессов при изосенсибилизации организма матери можно представить следующим образом. Реакция между материнскими антирезус-антителами и резус-антигеном плода прежде всего будет происходить в плаценте. До определенного предела плацента, защищая плод, будет выполнять роль абсорбента резус-антител и препятствовать проникновению последних в кровь плода. Но при значительном накоплении антител последние проникают к плоду, а сама реакция антиген—антитело, происходящая в плаценте, может, по-видимому, изменить функциональные и структурные особенности клеток ткани и привести к нарушению ее проницаемости. В этих случаях гемолитическое поражение плода может усилиться.

Сравнительные данные иммунологических, патоморфологических и гистохимических исследований плаценты. В связи с изложенным представляло интерес выяснить, абсорбируются ли антирезус-антитела клетками плаценты. С этой целью нами исследовано 136 плацент прямым методом Штеффена (Steffen, 1954, 1955, 1956; Steffen, Rosen, 1954). Метод сводится к следующему. Исследуемая ткань измельчается до получения свободных клеток, промывается дистиллированной водой (чтобы вызвать гемолиз имеющейся в ней крови). После получения бесцветной промывной воды осадок, состоящий из клеток обследуемой ткани, обрабатывают 6 раз физиологическим раствором поваренной соли для отмыwania от белка собственной сыворотки. После последнего центрифугирования физиологический раствор отсасывают по возможности полностью, к двум каплям взвеси клеток добавляют две капли антиглобулиновой сыворотки (АГС) с заранее определенным титром (не менее 1:256). Смесь взбалтывают в течение 30 секунд, затем центрифугируют. Надосадочную жидкость (АГС после контакта с клетками плаценты) титруют, учет реакции производят с помощью стандартных эритроцитов 0(I), резусположительной крови, специально сенсибилизированной антирезус-сывороткой с неполными антигенами. Результат исследования учитывают по снижению титра стандартной антиглобулиновой сыворотки в реакции с исследуемой тканью. Если ткань сенсибилизирована (т. е. ее клетки покрыты антителами, представляющими в основном гамма-глобулин), то она абсорбирует из АГС антигамма-

глобулиновые антитела и тем самым снижает титр стандартной антиглобулиновой сыворотки. Наличие антител в исследуемой ткани, таким образом, определяют на основании различия в высоте титра не обработанной АГС и абсорбированной АГС.

В качестве контроля исследовали заведомо несенсибилизированную ткань. Результаты исследований, по предложению проф. В. Н. Краинской-Игнатовой, считали положительными при снижении титра АГС не на две ступени, как предлагает автор метода, а на три ступени. Указанной методикой были исследованы также органы плодов (печень, почка, головной мозг, селезенка), погибших от гемолитической болезни.

Исследовано 106 плацент, изоиммунизированных женщин с различными исходами беременности.

Первую группу составили 108 изоиммунизированных женщин с различными исходами беременности; исследовано 106 плацент и 2 плодных яйца, полученных при производстве искусственного аборта. Первобеременных было 3 женщины. Остальные женщины были повторно-беременными и при предыдущих беременностях не лечились. У большинства женщин предыдущие беременности заканчивались самопроизвольными абортами, мертворождениями или смертью детей от гемолитической болезни. Часть женщин мы лечили во время данной беременности и роды у них закончились рождением здоровых детей.

При исследовании крови выявлено, что у 101 женщины резус-фактор отсутствовал, у 7 — имелся. В сыворотке крови только у 4 женщин отсутствовал резус-фактор, не было антител, но беременность у них окончилась неблагоприятно: у одной плод погиб антенатально и трое родили детей с тяжелой гемолитической болезнью, двое из которых умерли. У 104 женщин в сыворотке крови были обнаружены антитела в титре от 1:2 до 1:512. Течение данной беременности было различным. У части женщин отмечалась боль внизу живота, головная боль, тошнота, рвота, у некоторых была нефропатия; одна женщина на VII месяце беременности болела болезнью Боткина.

Результаты исследований плаценты рассматривали в зависимости от исхода беременности: поскольку исход беременности зависит от изоиммунизации, то изменения в плаценте также могут быть следствием изоиммунизации.

При тщательном анализе данных исследований оказалось, что противорезусные антитела обнаруживались в тканях плаценты у женщин, в анамнезе которых отмечались самопроизвольные аборты, ante- и постнатальная смерть плода.

Самопроизвольные аборты, как правило, наступали в срок 5—6 месяцев беременности. Подтверждением того, что самопроизвольный аборт наступил в результате изоиммунизации, является рождение детей с отечной формой гемолитической болезни даже в срок 5—6 месяцев беременности.

При исследовании органов 7 погибших детей положительные результаты с наличием противорезусных антител получены у пяти, все 5 детей родились отечными в 6 месяцев беременности. При исследовании мозга, печени этих детей было полное истощение АГС; при исследовании почки и селезенки в 4 наблюдениях было полное истощение АГС, в одном — на 7 и 10 ступеней. Приведенные данные свидетельствуют о наличии антител в органах детей, погибших от отечной формы гемолитической болезни.

Отрицательные результаты по Штеффену получены у 2 плодов при сроке беременности 5 месяцев (один плод был отечным). При исследовании плаценты 10 женщин этой группы на наличие антител, фиксированных тканью плаценты, положительные результаты по Штеффену получены у восьми. Обращает на себя внимание, что снижение титра АГС на три ступени было лишь у одной женщины, на четыре — пять ступеней — у 3 женщин, и у 4 женщин при исследовании плаценты было полное истощение АГС, свидетельствующее о большом количестве антител в тканях плаценты. Титр антител в сыворотке крови был невысоким (1:2). Возможно, это связано с фиксацией большого количества антител тканью плаценты.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о наличии антител в плаценте при самопроизвольном аборте, наступившем вследствие изоиммунизации матери к резус-антигенам плода и, возможно, плаценты. В связи с этим представляет интерес проследить морфологическое строение таких плацент.

При исследовании плаценты отмечалось значительное колебание ее веса: от 160 (при беременности 24 недели)

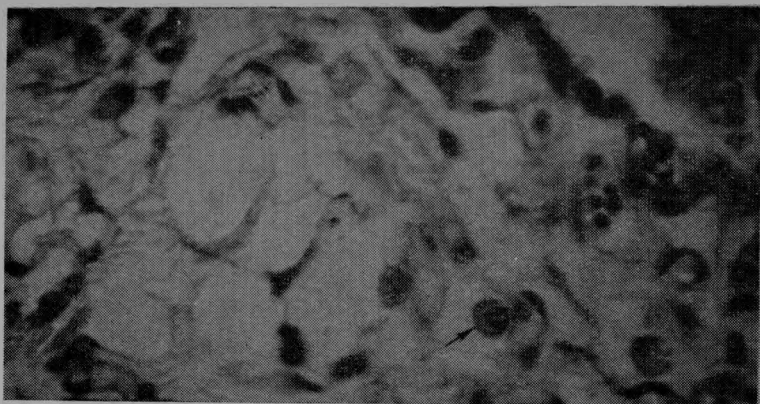


Рис. 1. Плацента при отечной форме гемолитической болезни новорожденного. Окраска гематоксилин-эозином. Об. 40, ок. 10. Стрелка — клетки Кашченко—Гофбауэра.

до 770—800 г (при беременности 26—27 недель), что частично зависело от разных сроков беременности, но в основном объяснялось в разной степени выраженным отеком и фиброзом ткани.

Средний вес плаценты составил 357,3 г, средний размер — $22,7 \times 19 \times 1,9$ см. Отношение веса плаценты к весу плода равнялось в среднем 1:2; в одном наблюдении оно было даже 1:1.

Макроскопически дольки плаценты были большей частью мелкие, за исключением одной плаценты, где они достигали величины утиного яйца и имели довольно четкие границы.

С материнской поверхности в отдельных плацентах были видны обширные участки обызвествления. На разрезе ткань отличалась резко выраженной анемией с розовато-сероватым или розовато-буроватым окрашиванием ее, тестоватой, мясистой или дряблой консистенцией. Амнион и гладкий хорион были утолщены, серовато-желтоватого или серовато-розоватого цвета, легко расслаивались. Пупочный канатик в одном наблюдении был утолщен и имел диаметр 1,5 см; в остальных наблюдениях диаметр его колебался от 0,8 до 1,1 см. Ткань на разрезе имела обычное студенистое строение.

При микроскопическом исследовании в плаценте при самопроизвольных абортах обращали на себя внимание

различного характера поражения стромы в одной и той же плаценте. Отечные ворсины чередовались с ворсинами гиперпластического типа, фиброзно измененными, а также склерозированными и фибриноидно измененными.

В плаценте женщин, родивших отечных детей, преобладали явления отека. Ворсины плаценты имели ажурную, местами разорванную строму, с явлениями диффузного склероза, с наличием большого количества клеток Кащенко-Гофбауэра (рис. 1). Края отечных ворсин были фестончатыми, синцитиальный покров их частично утолщен, с базофильной протоплазмой, частично резко истончен, с оксифильной протоплазмой и неравномерным расположением ядер, многие из которых были пикнотизированы или имели пузырьковую форму с краевым расположением хроматина. Во многих ворсинах отмечалось отторжение отечной жидкостью синцитотрофобласта от стромы ворсинок. Контуры синцитиального покрова были частично смазаны, нечетки, многие ворсины частично или полностью сохраняли цитотрофобласт. Синцитиальные узелки отечных ворсин были большей частью мелкими или совсем отсутствовали.

Синцитиальный покров ворсин гиперпластического типа был преимущественно утолщен, с базофильной протоплазмой, с более равномерным распределением гиперхромных ядер и с крупными, особенно в мелких ворсинах, синцитиальными узелками. Как в отечных, так и в гиперпластических ворсинах отмечались значительно выраженные явления склероза.

Общим явлением для всех плацент данной подгруппы была резко выраженная анемия тканей с пониженной васкуляризацией стромы ворсин или полным отсутствием в них сосудов. В просвете многих сосудов в большом количестве обнаруживались ядерные формы эритроцитов, которые в виде одиночных экземпляров встречались и в строме ворсин этих плацент. Гиперваскуляризованные ворсины в плаценте при самопроизвольных абортах встречались редко. Сосуды их были расширены, полнокровны, с явлениями стаза. Обращали на себя внимание кровоизлияния в строму ворсин во всех плацентах, за исключением одной плаценты. Крупные сосуды в плаценте были в значительной степени изменены; они были с утолщенными, частично гиалинизированными или отечными, разрыхленными стенками, с набухшим вакуолизи-

рованным эндотелием, суженным, местами облитерированным, просветом.

В 4 случаях в плаценте обнаружены смешанные и обызвествленные тромбы. Иногда в плаценте имелись артерио-венозные анастомозы в единичных створчатых ворсинах.

Дистрофические процессы в виде фибриноидного превращения и обызвествления отмечались во всех плацентах. В некоторых плацентах эти процессы были выражены особенно интенсивно с наличием обширных псевдоинфарктов и ишемических инфарктов. В сочетании с описанными изменениями во всех плацентах у женщин этой группы наблюдалась резкая анемия межворсинчатого пространства и уменьшение объема его за счет близкого расположения увеличенных отечных ворсин, массивных отложений фибриноидной субстанции и инфарктов. В децидуальной оболочке всех плацент были выявлены резко выраженные фибриноидные превращения с участками обызвествления, круглоклеточная инфильтрация, мелкие и более крупные участки кровоизлияний.

В ткани хориальной пластинки большей частью отмечались явления неравномерного отека и фибриноидного превращения, преимущественно в виде полосы на границе с межворсинчатым пространством.

Ткань амниона и гладкого хориона отличалась во всех плацентах отеком и базофилией, обширными участками фибриноидного превращения и обызвествления, очагами кровоизлияний, а также круглоклеточной инфильтрацией в ткани гладкого хориона.

В 3 случаях в плаценте были выражены воспалительные изменения оболочек в виде диффузной и очаговой лимфоидной и лейкоцитарной инфильтрации, усиливающейся на границе между амнионом и гладким хорионом, особенно у края плаценты. В 2 случаях в плаценте, кроме лимфоидных и лейкоцитарных элементов, в ткани децидуальной оболочки и гладкого хориона обнаружены плазматические клетки, являющиеся, как известно, продуцентами антител.

Ткань пупочного канатина в 3 случаях была отечна, с разорванными стенками ячеек, плацента резко базофильна.

Гистохимически при исследовании плацент выявлены также значительные изменения. При определении нук-

леиновых кислот интенсивность реакции Браше на РНК в 2 наблюдениях равнялась ++, что соответствовало состоянию плаценты при 40-недельной беременности, в то время как срок беременности соответствовал 24—26 неделям. В одном наблюдении реакция была снижена до +. Интенсивность реакции на ДНК во всех этих наблюдениях равнялась + + + +, т. е. была повышенной.

При исследовании аргирофильного каркаса плаценты строма отечных и частично гиперпластических ворсин отличалась снижением импрегнационной способности с истончением и связанностью волокнистых структур. В фиброзно измененных ворсинах обращал на себя внимание резко выраженный процесс коллагенизации с утолщением и деформацией субэпителиальных мембран, и лишь часть ворсин этих плацент имела четкий аргирофильный каркас.

При исследовании мукополисахаридного комплекса в плаценте при самопроизвольном аборте обнаружено повышенное содержание Хейл-положительных, разрушаемых гиалуронидазой, субстанций, располагающихся в значительном количестве не только в строме стволых, но и конечных ворсин со средней интенсивностью реакции + + + (при норме +), которая наблюдалась в 2 случаях и + + + + в одном случае при снижении интенсивности ШИК-реакции во всех плацентах до ++ (при норме + + +). Содержание гликогена в плаценте в 2 случаях было снижено до ++ (при норме + + +).

При исследовании на липиды отмечалось резкое повышение содержания суданофильных веществ как в синцитиальном покрове, так и в строме ворсин, а также в ткани оболочек плаценты. Средняя интенсивность реакции на липиды соответствовала + + + + + при норме + + +).

Таким образом, данные иммунологических и морфологических исследований плаценты при самопроизвольном аборте говорят о значительных изменениях в ней. Как правило, эти изменения свидетельствуют о нарушении не только структуры, но и функции плаценты. Компенсаторно-приспособительные реакции при этом почти полностью отсутствуют. Ясно, что такая измененная плацента не может обеспечить жизнь плоду. Параллелизм между обнаружением антител, фиксированных тканью плаценты, и тяжестью морфологических изменений в них дает основание думать, что антитела, фик-

сируясь тканью плаценты, способствуют и более тяжелому повреждению ее. Полученные нами данные не позволяют согласиться с мнением авторов, считающих, что иммунизация беременных резус-фактором плода не может быть причиной самопроизвольного аборта.

Исследовано 68 плацент при гемолитическом поражении плода.

При антенатальной гибели плода проведено исследование 13 плацент. Внутриутробная гибель плода наступила у 12 повторнородящих, имевших в прошлом 1—10 беременностей, закончившихся самопроизвольными абортми и гибелью детей от гемолитической болезни. Только одна женщина имеет ребенка, извлеченного путем кесарева сечения, с последующим заменным переливанием крови. При исследовании крови этих женщин выявлено, что у них в крови отсутствовал резус-фактор, только у одной не было антител в сыворотке крови, у остальных титр их был от 1:2 до 1:64.

Изоиммунизация наступила при предшествующих беременностях у 12 женщин, причем у одной из них имелись только искусственные аборты. У одной женщины изоиммунизация была вызвана переливанием крови без учета резус-принадлежности, в результате чего уже первая беременность, последовавшая после переливания, закончилась гибелью плода.

Гибель плода у этих женщин наступала в разные сроки беременности, у большинства — на последнем месяце. Результаты патологоанатомического исследования трупов детей подтвердили, что смерть их наступила от гемолитической болезни. Наряду с выраженной мацерацией кожных покровов и трупным разложением внутренних органов был резко выражен отек с наличием асцита, гидроторакса, гидроперикарда и анасарки. У части детей была спленомегалия. При микроскопическом исследовании, которое удалось произвести не у всех детей из-за значительных трупных изменений, были обнаружены множественные очаги экстрамедуллярного кроветворения в сердце, печени, селезенке, почках на фоне отека их ткани и явлений застойного полнокровия.

Таким образом, причина гибели детей не вызвала сомнений. При исследовании мозга, печени, почек и селезенки 8 детей на наличие в этих органах антител у 7 получены положительные результаты. В 4 наблюдениях имелось полное истощение титра АГС при исследовании

всех органов; кроме того, в 2 наблюдениях было полное истощение АГС при исследовании печени и почек. При исследовании же мозга и селезенки этих плодов снижение титра АГС было на 3—6 ступеней. В последнем, 7-м, случае снижение титра АГС было на 5—7 ступеней. Таким образом, мы вправе говорить о наличии антител, фиксированных тканями мозга, печени, почек и селезенки плодов, погибших антенатально от гемолитической болезни.

Исследуя эти плаценты, мы во всех случаях обнаружили антитела, фиксированные тканью плаценты, при этом степень снижения титра АГС была различной. Полное истощение АГС при исследовании плаценты было в 7 случаях, на 6—8 ступеней — в 2, на 4 ступени — в 3 и на 3 ступени — в одном случае. Установить прямую связь между титром антител в сыворотке крови и степенью снижения титра АГС нам не удалось. Полное истощение ее мы наблюдали как при титре 1:2, так и при титре 1:64. Одновременно с этим снижение титра АГС на 4 ступени было при титре 1:32. Видимо, это связано с тем, что происходит не простая фильтрация антител, а избирательное их поглощение тканью плаценты. К сожалению, не все стороны этого сложного процесса можно объяснить, тем не менее очевидно, что в ткани плаценты плодов, погибших антенатально, имеются фиксированные ее антитела.

Данные иммунологического исследования соответствуют результатам морфологического исследования плаценты. Так, вес плаценты колебался в пределах от 390 до 1600 г; средние размеры ее $22,3 \times 21 \times 4,4$ см. Отношение веса плаценты к весу плода равнялось в среднем 1:3, в отдельных случаях 1:2. Особенно крупной была плацента при рождении отечного плода. Дольки такой плаценты были величиной от сливы до утиного яйца с четкими границами: они как бы свободно лежали на хориальной пластинке. При рождении детей с другими формами гемолитической болезни дольки плаценты были не столь четкими, частично сливными, более мелкими, с участками обызвествления, серовато-розоватой поверхностью. Ткань плаценты в этих случаях на разрезе отличалась резкой анемией, серовато-розоватым или серовато-желтоватым окрашиванием. Консистенция отечной плаценты тестоватая, в остальных случаях она содержала меньше жидкости, имела мясистый вид.

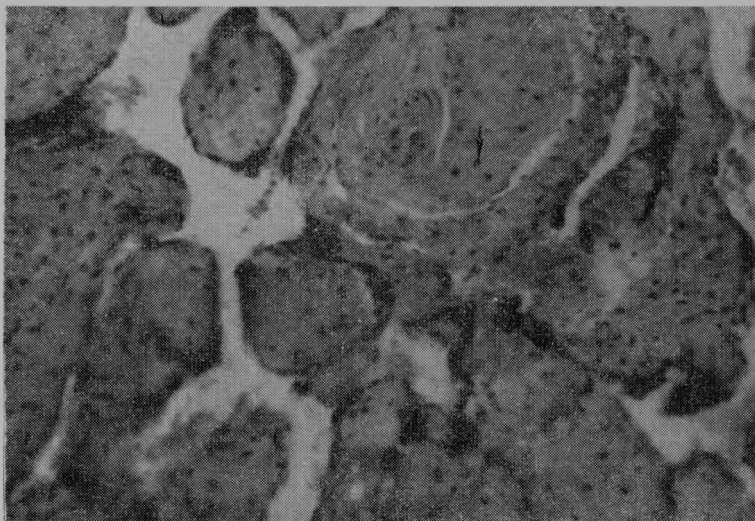


Рис. 2. Участок плаценты с тотальным склерозом стороны ворсин.
Окраска пикрофуксином.
Об. 10, ок. 10. Стрелка — участок склероза.



Рис. 3. Участок плаценты с очагами обызвествления. Окраска гематоксилин-эозином.
Об. 10, ок. 10. Стрелка — очаги обызвествления.

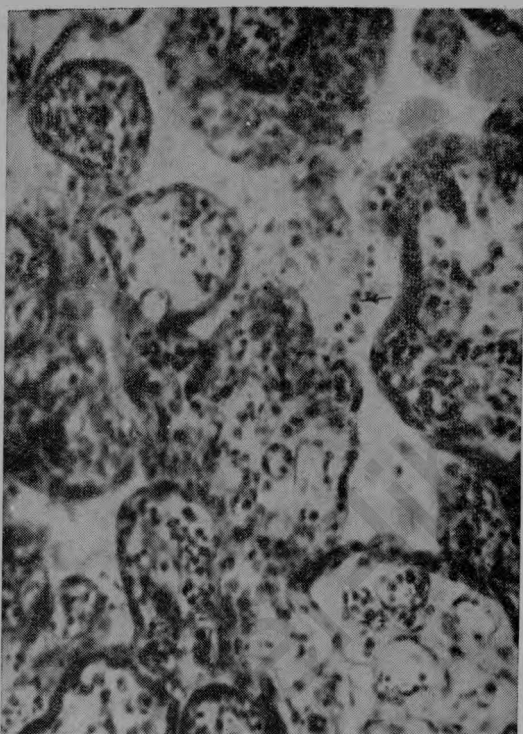


Рис. 4. Участки плаценты с большим количеством ядерных эритроцитов. Окраска пикрофуксином.

Об. 20, ок. 10. Стрелка — ядерные эритроциты.

В хориальной пластинке плаценты в ряде случаев отмечались единичные ишемические инфаркты размером от $0,2 \times 0,3$ до $0,3 \times 0,5$ см. Амнион и гладкий хорион во всех наблюдениях были серовато-желтоватого цвета, отечны, легко расслаивались.

Пупочный канатик был большей частью утолщен (от 1,2 до 2,5 см в диаметре), отечен, с гладким сероватым покровом.

Микроскопически в плаценте при антенатальной гибели плода, с одной стороны, поражал эксквизитный отек с наличием в строме ворсин большого количества клеток Кашенко—Гофбауэра и сохранением цитотрофобла-

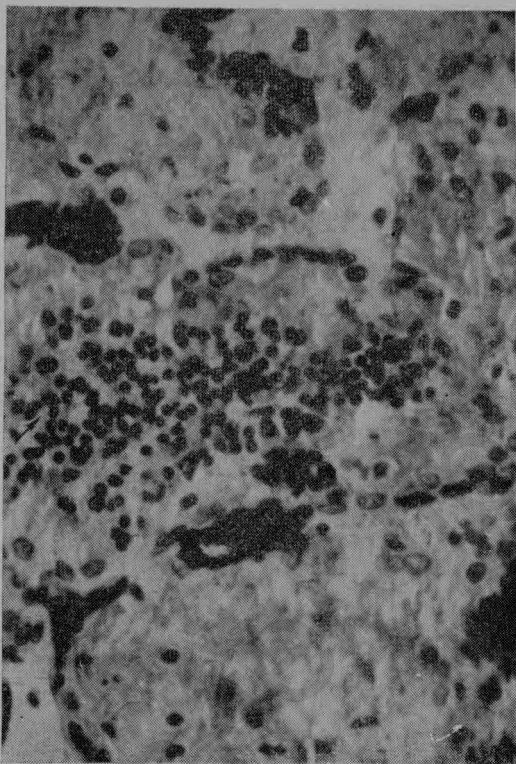


Рис. 5. Участок плаценты с очагом экстрамедуллярного кроветворения. Окраска пикрофуксином.

Об. 20, ок. 10. Стрелка — очаг экстрамедуллярного кроветворения с цитотрофобластом.

ста, с другой — гиперплазия стромы. В этих случаях характерна резко выраженная анемия стромы ворсин, сочетавшаяся с явлениями фиброза, переходящего в тотальный склероз (рис. 2), фибриноидного превращения и обызвествления (рис. 3). Отмечаются также анемия и уменьшение объема межворсинчатого пространства, значительное изменение синцитиального покрова (истончение, отторжение отечной жидкости от стромы, уменьшение синцитиальных узелков в области отечных и увеличение в области гиперпластических ворсин), наличие

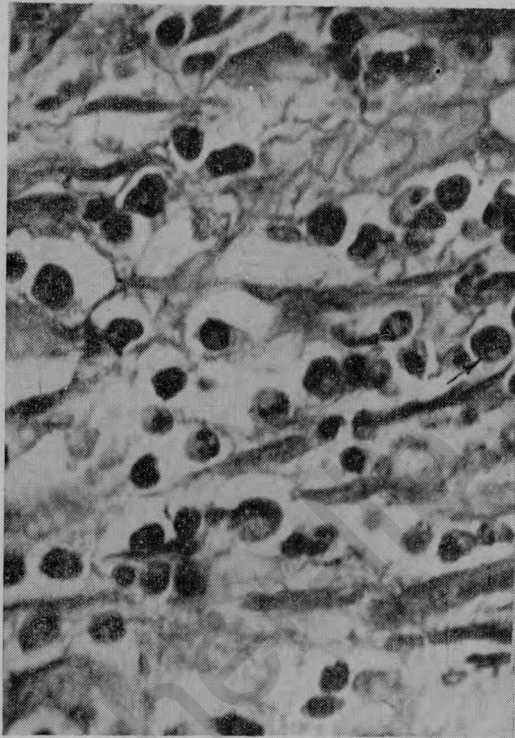


Рис. 6. Участок плаценты со скоплением плазматических клеток. Реакция на РНК по Браше. Об. 40, ок. 10. Стрелка — плазматические клетки.

ядерных эритроцитов в просвете сосудов (рис. 4), в стро-
ме ворсин и частично в просвете межворсинчатого про-
странства.

Наряду с анемичными ворсинками во всех случаях
в плаценте встречались ворсинки с повышенной капил-
ляризацией, что является свидетельством компенсатор-
но-приспособительной реакции. Такие сосуды большей
частью были расширены, полнокровны, с явлениями
стаза, содержали большое количество ядерных эритро-
цитов, местами просвет сосудов свободно зиял или был
выполнен плазмой. Крупные сосуды были частично

с фиброзно-измененными, реже — с гиалинизированными стенками, с суженным, доходящим до облитерации, просветом. В просвете многих сосудов встречались смешанные и обызвествленные тромбы. В строме гиперпластических ворсин встречались очаги экстрамедуллярного кроветворения (рис. 5). В отечных ворсинах на значительном протяжении был сохранен цитотрофобласт. Как очаги экстрамедуллярного кроветворения, так и наличие цитотрофобласта свидетельствуют, с одной стороны, о незрелости плаценты, с другой — о компенсаторно-приспособительных реакциях, развивающихся в ней. В децидуальной оболочке обращали внимание резко выраженные явления фибриноидного превращения и обызвествления, кровоизлияния, мелкие ишемические инфаркты. Во всех случаях отмечалась круглоклеточная инфильтрация (с примесью сегментированных лейкоцитов в ткани как децидуальной оболочки, так и гладкого хориона).

В одном случае наряду с лимфоидными и лейкоцитарными элементами в плаценте было выявлено большое количество и плазматических клеток (рис. 6). При иммунологическом исследовании этой плаценты было полное истощение АГС, свидетельствующее о большом количестве антител в ней. Как видно из приведенного, данные иммунологического и морфологического исследований взаимосвязаны.

Ткань амниона и гладкого хориона отличалась в значительной степени выраженным отеком и базофилией; во всех наблюдениях в гладком хорионе обнаруживались мелкие и обширные кровоизлияния. Изменения воспалительного характера в виде интенсивной диффузной и очаговой лимфоидной и лейкоцитарной инфильтрации были выражены в одном случае. Ткань пупочного канатика во всех наблюдениях была с резко выраженным отеком, разрывом стенок ячеек и базофилией ткани.

При гистохимическом исследовании плаценты на нуклеиновые кислоты в этих случаях обращало внимание нарушение обычного соотношения интенсивности реакции на указанные кислоты. Это нарушение проявлялось в одном случае в одновременном снижении интенсивности реакции на ДНК до +++ и РНК до +; в 3 случаях была снижена интенсивность реакции на РНК до + при обычной интенсивности реакции на ДНК ++++; в одном случае интенсивность реакции на РНК

была повышена до +++ при снижении интенсивности реакции на ДНК до ++.

При исследовании их аргирофильных структур импрегнацией серебром по Футу отмечены, с одной стороны, явления резко выраженной коллагенизации стромы ворсин с утолщением и деформацией субэпителиальных мембран, с другой стороны, снижение импрегнационной способности ткани с истончением, смазанностью контуров аргирофильных структур как стромы, так и субэпителиальных мембран. Местами аргирофильные структуры были довольно четкие. При исследовании плаценты на мукополисахариды в этих случаях было выявлено увеличенное содержание Хейл-положительных структур с повышением интенсивности реакции (в 2 случаях при фиброзно измененной плаценте реакция доходила до ++; в 2 случаях при отечных ворсинах до +++ и в одном случае до ++++). Одновременно с этим интенсивность ШИК-реакции в указанных случаях была повышенной и равнялась ++++, в остальных — снижена до ++.

При исследовании плаценты на гликоген в 3 случаях отмечалось резкое снижение интенсивности реакции (до +), в одном — повышение до ++++ (при норме +++).

Интенсивность реакции на липиды в одном случае была снижена до + с полным отсутствием в синцитиальном покрове ворсин, в одном — повышена до ++++ за счет большого количества суданофильных веществ как в синцитиальном покрове, так и в строме ворсин и оболочек.

Интранатальная смерть наступила у двух плодов изоиммунизированных женщины, имевших в прошлом неблагоприятные исходы беременности. Обе женщины с отсутствием резус-фактора в крови, плоды — с наличием его. В сыворотке крови обеих женщин обнаружены антитела, у одной титр их 1:2, у другой — 1:32. Дети родились мертвыми, отечными. Внутренние органы на наличие антител исследованы только у плода одной из этих женщин. При этом наблюдалось полное истощение АГС, свидетельствующее о наличии антител в исследованных органах (мозг, печень, почка, селезенка).

При исследовании плацент методом Штеффена получены отрицательные результаты (в одном наблюдении не было снижения титра АГС, в другом — снижение на

2 ступени). Морфологическое исследование указанных плацент не производилось.

Постнатальная смерть наступила у 26 плодов, из них у 7 была отечная форма гемолитической болезни, у 19 — ядерная желтуха. Акушерский анамнез у матерей этих плодов отягощен: только шесть из них имеют детей от первой беременности, остальные беременности заканчивались неблагоприятно — чаще всего внутриутробной или постнатальной гибелью детей от гемолитической болезни.

При исследовании крови этих женщин выявлено, что у всех отсутствовал резус-фактор; в сыворотке крови имелись антитела в титре от 1:2 до 1:512.

Течение данной беременности у большинства было без осложнений, у 7 — явления угрожающего аборта, у 2 — токсикоз беременности. Результаты исследований на токсоплазмоз, листериоз, сифилис были отрицательными.

У одной женщины роды самостоятельные на 32-й неделе беременности, у остальных — возбуждение родовой деятельности (медикаментозное и метрейриз) на 36—40-й неделе беременности ввиду нарастания титра антител или в связи с указанием на гибель плода в последний месяц беременности при предыдущих беременностях. У 3 женщин роды закончились кесаревым сечением: у двух — в связи с безуспешным трехкратным возбуждением родовой деятельности и у одной — из-за центрального предлежания плаценты.

У всех детей клинический диагноз гемолитической болезни был поставлен в первые часы жизни. Как уже говорилось, у 7 детей была отечная и у 19 — желтушная форма гемолитической болезни с содержанием общего билирубина от 5,12 до 81,86 мг%. У многих детей установлена анемия с максимальным снижением гемоглобина до 27%. При клиническом анализе крови у многих детей отмечался сдвиг формулы ее влево с наличием нормобластов от 5 до 139 и эритробластов от 15 до 31 на 100 лейкоцитов.

Дети с отечной формой гемолитической болезни умерли в первые часы жизни; остальные дети, хотя и получили необходимое лечение, умерли в первую неделю жизни. Заменное переливание крови было произведено 16 детям, но изменения во внутренних органах были настолько велики, что спасти детей не удалось.

При патологоанатомическом вскрытии трупов детей диагноз гемолитической болезни был подтвержден. Обращали на себя внимание бледность кожных покровов и слизистых оболочек, анасарка, гидроторакс, гидроперикардит, асцит и отек головного мозга (при отеочной форме) и желтушное окрашивание кожных и слизистых покровов и ядер основания мозга при желтушной форме гемолитической болезни. У всех детей были отмечены гепатомегалия (до 240 г) и спленомегалия (до 55 г). У некоторых из них были точечные кровоизлияния под эпикард и плевру, в мягкие мозговые оболочки и у одного ребенка было редко встречающееся осложнение — разрыв увеличенной селезенки, массивное кровоизлияние (сгустки крови) в брюшную полость.

При микроскопическом исследовании органов погибших плодов были обнаружены множественные очаги экстрамедуллярного кроветворения, гемосидероз, резкое полнокровие внутренних органов, вещества головного мозга с явлениями стаза и точечными кровоизлияниями в мозговую ткань — в одних случаях и резкая анемия тканей органов — в других. При исследовании тканей органов погибших на наличие в них противорезусных антител у 23 плодов из 26 получены положительные результаты. У 9 плодов было полное истощение АГС при исследовании всех органов (мозг, печень, почки, селезенка), у 3 — при исследовании почки и печени. У остальных плодов снижение титра АГС было значительным и наиболее выраженным при исследовании тканей головного мозга и печени. В этих же органах обычно отмечались наибольшие патоморфологические изменения.

При иммунологическом исследовании тканей плаценты в случае гибели плодов получены отрицательные результаты в двух наблюдениях. В остальных 24 наблюдениях отмечено снижение титра АГС на 3 ступени и более. В данном исследовании, как и в описанных выше, не было выявлено зависимости между титром антител в сыворотке крови матери и степенью снижения титра АГС в реакции Штеффена с тканевым субстратом. При низком титре в крови антител матери в реакции нередко наблюдалось полное истощение АГС, а при высоком (1:128) наряду со случаями полного истощения АГС было обнаружено также весьма небольшое (всего на 3 ступени) снижение титра антител стандартной сыворотки.

Таким образом, при исследовании плаценты в большинстве случаев имелось или полное истощение АГС, или довольно значительное снижение ее титра. Указанное со всей очевидностью подтверждает вывод о том, что в тканях плацент содержатся фиксированные противорезусные антитела.

При морфологическом исследовании плацент родильниц с постнатальной гибелью плода в их тканях обнаружены значительные изменения. Вес плаценты колебался в пределах от 310 до 1200 г (у большинства 700—800 г); средний вес 656 г; средние размеры $21,5 \times 18,9 \times 3$ см. Отношение веса плаценты к весу плода равнялось 1:4, в отдельных наблюдениях 1:3 и даже 1:2. В большинстве случаев отмечено крупнодольчатое строение ветвистого хориона плаценты. Особенно больших размеров (от крупной сливы до утино яйцо) достигали дольки плацент при отечной и отечно-анемической формах гемолитической болезни. Дольки плаценты отличались большей частью резко очерченными границами, лежали отдельно одна от другой на поверхности хориальной пластинки и лишь частично сливались между собой. Толщина долек местами достигала 6 см. При желтушной форме гемолитической болезни дольки были не очень крупными и отчетливо выраженными; иногда они не отличались от контрольных плацент. Поверхность долек серовато-розовая или серовато-желтоватая, гладкая, блестящая с участками обызвествления и единичными мелкими желтовато-беловатыми вкраплениями (ишемические инфаркты).

Ткань плаценты на разрезе была серовато-розового цвета, анемичной, тестоватой, частично губчатой консистенции. Однако иногда при желтушной и желтушно-анемической формах гемолитической болезни новорожденных ткань плаценты была красновато-бурого цвета и по виду не отличалась от плаценты контрольной группы.

В 6 случаях в плаценте обнаружены участки ишемических инфарктов величиной от просяного зерна до горошины. Амнион и гладкий хорион были серовато-розового, а местами желтоватого цвета, полупрозрачные, легко расслаивались. Пупочный канатик имел длину 30—60 см, диаметр 1—1,5 см с явно выраженным в ряде случаев отеком ткани, с сероватым или серовато-желтоватым блестящим покровом.

При микроскопическом исследовании тканей плаценты обращали на себя внимание резкие изменения стромы ворсин по отечному и одновременно по гиперпластическому типу. Последний тип изменений преобладал в плаценте при желтушной и анемической форме, в то время как отек стромы ворсин с наличием большого количества клеток Кащенко—Гофбауэра был больше выражен при отечной и отечно-анемической форме гемолитической болезни плода.

Наряду с отмеченными изменениями в этих плацентах был выражен фиброз как в створовых, так и в мелких ворсинах. Строма многих ворсин в значительной степени подверглась фибриноидному превращению и частичному обызвествлению. Во всех наблюдениях, за исключением четырех, в плаценте имелась резко выраженная анемия стромы ворсин. Васкуляризация ворсин была выражена слабо, сосуды большей частью сохранялись на периферии ворсин, во многих ворсинах полностью отсутствовали. Ворсины с повышенной капилляризацией обнаружены в малом количестве. В 3 случаях в единичных створовых ворсинах плаценты найдены артерио-венозные анастомозы. Встречалось много мелких ворсин-регенератов, часть из которых в виде побегов отходила непосредственно от створовых ворсин. В отмеченных выше 4 наблюдениях количество ворсин с хорошо выраженной васкуляризацией было значительно больше.

В просвете сосудов большинства плацент отмечались ядерные формы эритроцитов, обызвествления и смешанные тромбы. Стенки крупных сосудов плацент во всех случаях были фиброзно изменены, частично гиалинизированы или резко разрыхлены, базофильны, с набухшим вакуолизированным эндотелием, резко суженным, местами облитерированным просветом.

Ишемические инфаркты, преимущественно мелкие, за исключением одной плаценты, где они были обширными, обнаруживались в большинстве исследованных плацент в хориальной пластинке, частично — в децидуальной оболочке с распространением в глубь ветвистого хориона. Объем межворсинчатого пространства плаценты во всех случаях был резко уменьшен за счет близкого расположения отечных ворсин и за счет дистрофических процессов с образованием псевдоинфарктов и инфарктов. Кровенаполнение межворсинчатого пространства плаценты в данной группе наблюдений было, как правило, выра-

жено слабо. В просвете его встречались в отдельных случаях ядерные эритроциты.

Синцитиальный покров отечных ворсин большей частью был истончен, во многих ворсинах частично или полностью отторгнут от стромы отечной жидкостью. В ворсинах гиперпластического типа он был менее изменен и большей частью не отличался от покрова контрольных плацент. Встречались новые ворсины причудливой формы с фестончатыми краями с резко утолщенным — с базофильной протоплазмой — синцитиальным покровом и полностью сохранившимся слоем Лангганса.

Синцитиальные узелки ворсин гиперпластического типа преимущественно были крупные или обычных размеров, в отечных ворсинах — мелкие или совсем отсутствовали.

В хориальной пластине отмечались явления неравномерного отека. Фибриноидная субстанция располагалась в ней преимущественно в виде полосы Лангганса на границе с межворсинчатым пространством, местами распространялась на всю толщу пластинки и отходящие ворсины. В отдельных плацентах в отечной строме хориальной пластинки встречались клетки Кашенко—Гофбауэра. В 2 случаях в ткани хориальной пластинки, амниона и частично гладкого хориона плаценты обнаружены в значительном количестве макрофаги, содержащие золотисто-оранжевый пигмент, дающий в основном отрицательную реакцию на железо по Перлсу и слабо положительную — в отдельных участках по Тирману.

Ткань децидуальной оболочки во всех наблюдениях отличалась выраженными явлениями фибриноидного превращения и обызвествления, содержала единичные ишемические инфаркты, мелкие и более обширные участки кровоизлияний. Обращала на себя внимание вакуолизация децидуальных клеток. В значительной степени была выражена круглоклеточная инфильтрация с примесью единичных лейкоцитов.

В 5 случаях в децидуальной оболочке и частично в гладком хорионе плаценты были выявлены единичные и в виде небольших скоплений плазматические клетки, располагающиеся среди элементов лимфоидного типа. При иммунологическом исследовании плацент было выявлено наличие в них антител.

Ткань амниона и гладкого хориона отличалась частичным неравномерным отеком, базофилией, участками

фибриноидного превращения и обызвествления. Выраженные изменения воспалительного характера в плаценте обнаружены в одном случае. Ткань пупочного канатика имела ячеистое строение, была неравномерно отеочной.

При гистохимическом исследовании реакция Фельгена на ДНК в 4 наблюдениях соответствовала + + + +, т. е. контролю, в 2 наблюдениях была снижена до + + +. Данные по исследованию РНК были противоречивы. Интенсивность реакции соответствовала в двух плацентах + +, т. е. контролю, снижение интенсивного до + имелось в 3 случаях и повышение до + + + в одном случае.

При исследовании аргирофильных структур импрегнацией срезов серебром по Футу обращало на себя внимание резкое снижение импрегнационной способности ткани отеочных ворсин гиперпластического типа с истончением аргирофильных структур. Субэпителиальные мембраны ворсин были частично четкие аргирофильные, частично определялись с трудом или даже их совсем выявить не удавалось. Наряду с такими ворсинами отмечались ворсины, подвергшиеся коллагенизации с утолщенными интенсивно импрегнированными волокнистыми структурами, сохранившимися преимущественно периваскулярно и по периферии ворсин, местами же — только в области субэпителиальных мембран. Последние были резко деформированы с наличием выступов в сторону межворсинчатого пространства. Часть же ворсин во всех описываемых случаях имела четкий аргирофильный каркас.

При исследовании мукополисахаридов интенсивность ШИК-реакции в 4 случаях из 7 была выражена аналогично контролю и соответствовала + + +, в 2 случаях интенсивность реакции была снижена до + +.

Содержание Хейл-положительных веществ при исследовании по методу Хейла и комбинированному окрашиванию Хейл—ШИК во всех наблюдениях повышено до + +, + + +.

При исследовании гликогена плаценты в 2 случаях из 5 отмечалось повышение интенсивности реакции до + + + +, в 2 случаях интенсивность реакции равнялась + + +, т. е. контрольной, в одном — была снижена до + +.

При исследовании липидов интенсивность реакции в 1-м случае равнялась + + + (т. е. контрольной) с обыч-

ной локализацией; во 2-м — интенсивность реакции была снижена до ++, в то время как в 3-м — отмечалось резкое (++++) повышение содержания в плаценте этих веществ.

Как видно из приведенных данных, и в этой группе наблюдений обнаружены значительные изменения, как иммунологические, так и морфологические, свидетельствующие о нарушении функции плаценты.

При благоприятном исходе гемолитической болезни новорожденных плацента была исследована в 27 случаях. Все матери этих детей были изоиммунизированы, из них 24 — предыдущими беременностями или переливаниями несовместимой крови и 3 — настоящей беременностью. У всех повторнородящих акушерский анамнез отягощен, только 5 из них имели живых детей.

При исследовании крови выявлено, что у 23 женщины в крови отсутствовал резус-фактор, у 4 — имелся. У одной из них родился плод с отсутствием в крови резус-фактора. В сыворотке крови всех женщин, за исключением одной, обнаружены изоиммунные антитела в титре 1:2—1:32.

Результаты исследований крови на токсоплазмоз, листериоз, сифилис у 26 женщин отрицательные, у одной — слабо положительная реакция на листериоз.

Данная беременность без осложнений протекала у 15 женщин, у 6 были явления угрожающего аборта, одна женщина перенесла болезнь Боткина в 6 месяцев беременности; у 5 женщин был токсикоз беременности. Роды в срок были у 6 женщин. У 21 женщины проведено возбуждение родовой деятельности на 36—38-й неделе беременности. Двое родов закончились кесаревым сечением (показанием у одной был узкий таз, у другой — безуспешное возбуждение родовой деятельности). Один ребенок извлечен при помощи щипцов, двое — за ножку после акушерского поворота. Все дети этой группы наблюдаемых женщин родились с гемолитической болезнью, потребовавшей заменного переливания крови.

При исследовании плаценты по Штеффену отрицательные результаты получены в 9 наблюдениях. В 18 случаях в плаценте обнаружены антитела, фиксированные их тканью. Титр АГС снижался на 3—5 ступеней в большинстве случаев, и только в отдельных случаях было полное истощение АГС. В описанных группах наблюдений в большинстве плацент было полное истощение АГС.

В этой же группе наблюдений получено и больше отрицательных результатов исследований по Штеффену, что дает право думать о несколько меньшем поражении плацент в подобных случаях. Результаты морфологических исследований плаценты находятся в соответствии с иммунологическими. Вес плаценты колебался в пределах от 400 до 760 г (средний вес 541,4 г); средний размер $21,3 \times 19,3 \times 2,3$ см. Отношение веса плаценты к весу плода было 1:6. Ветвистый хорион большей частью состоял из четких, местами сливных долек величиной от вишни до крупной сливы или куриного яйца. В 2 случаях дольки плаценты достигали размеров гусиного яйца с четкими контурами. Поверхность их большей частью была сероватого цвета, гладкая, блестящая с наличием в отдельных случаях желтовато-беловатых, шероховатых участков обызвествления и одиночных ишемических инфарктов. На разрезе ткань была красновато-буроватого цвета, губчатой и лишь в 4 случаях она отличалась некоторой анемией, имела серовато-розовый цвет. В хориальной пластинке обнаруживались единичные ишемические инфаркты. Амнион и гладкий хорион были серовато-розоватого цвета с желтоватым оттенком, полупрозрачные, легко расслаивались. Пупочный канатик имел обычное студенистое строение, гладкий блестящий покров. В отдельных случаях были обнаружены ложные узлы.

При микроскопическом исследовании обращали на себя внимание резко выраженные во всех наблюдениях дистрофические процессы с наличием массивных отложений фибриноидной субстанции во всех отделах плаценты, особенно в периферических, с образованием обширных конгломератов из фибриноидного вещества с наличием в толще его лишенных покрова склерозированных «спекшихся», частично базофильных ослизненных ворсин и скоплений клеток пролиферирующего цитотрофобласта.

В окружении фибриноидной субстанции в толще ветвистого хориона и оболочек во всех наблюдениях встречались множественные крупные и мелкие участки извести. В большинстве случаев в таких плацентах обнаружены мелкие и крупные ишемические и единичные геморрагические инфаркты. Крупные сосуды хориальной пластинки и стволорых ворсин были в значительной степени изменены с явлениями фиброза и гиалиноза стенок.

Частично они были с разрыхленными базофильными стенками, набухшим вакуолизированным эндотелием, суженным, доходящим до облитерации просветом. В просвете отдельных сосудов встречались смешанные тромбы, во многих сосудах почти всех исследованных плацент наблюдались закупоривающие обызвествленные тромбы. Часть же сосудов была резко расширена, полнокровна. Во многих створчатых ворсинах имелись артериовенозные анастомозы. Строма ворсин, особенно створчатых, в значительной степени подверглась фиброзу, местами тотальному склерозу, фибриноидному превращению и обызвествлению. В большинстве случаев был выражен частичный неравномерный отек и анемия стромы ворсин с паличием клеток Кащенко—Гофбауэра с сохранением лангансова слоя. Однако наряду с измененными ворсинами подавляющая масса ворсин в плацентах имела обычную рыхлую умеренно базофильную строму с хорошей, местами повышенной васкуляризацией. И лишь в отдельных наблюдениях ткань плаценты в основном оставалась анемичной.

В этих плацентах бросалось в глаза повышенное количество мелких ворсин с крупными синцитиальными узелками, которые можно объяснить проявлением компенсаторно-приспособительных реакций. В расширенных полнокровных сосудах, а также в межворсинчатом пространстве выявлялось значительное количество ядерных эритроцитов. Объем межворсинчатого пространства во всех плацентах был уменьшен за счет значительно выраженных дистрофических процессов или за счет близкого расположения большого количества мелких и отечных ворсин. Кровенаполнение его было неравномерным, лучше выраженным вблизи хориальной пластинки. Синцитиальный покров отечных ворсин был истончен, местами отторгнут от стромы отечной жидкостью. В остальных участках он не отличался от такового в центральных ворсинах. Синцитиальные узелки ворсин в большинстве случаев были обычного размера или крупные, местами в области отечных ворсин — уменьшенные или совсем отсутствовали.

В ткани амниона, гладкого хориона и частично децидуальной оболочки обнаружены явления базофилии, частичный неравномерный отек, умеренно выражена лимфоидного типа инфильтрация с примесью сегментированных лейкоцитов. В 2 случаях были резко выражены

воспалительные изменения; в некоторых случаях, кроме лимфоидных и лейкоцитарных элементов, в ткани децидуальной оболочки, гладкого хориона и частично амниона найдены единичные и в виде групп плазматические клетки.

При гистохимическом исследовании реакция Фельгена на ДНК в 8 случаях из 13 соответствовала данным контрольной группы, т. е. ++++. В остальных случаях интенсивность реакции была снижена до +++ и даже до ++.

При реакции Браше на РНК иногда определялось повышение интенсивности реакции до ++ (при норме ++), и лишь в одном случае обнаружено снижение интенсивности реакции до +. В остальных случаях интенсивность реакции соответствовала контрольной. Из приведенных данных видно, что в одних наблюдениях нарушалось обычное соотношение нуклеиновых кислот в сторону снижения интенсивности реакции на ДНК при повышении реакции на РНК, в других — повышение интенсивности реакции на РНК при обычной реакции на ДНК, и в одном наблюдении было снижение реакции как на ДНК, так и на РНК.

Исследование аргирофильных структур выявило, с одной стороны, выраженную коллагенизацию стромы склерозированных ворсин, с другой — значительное снижение импрегнационной способности ткани отечных ворсин. Большинство ворсин и оболочек плаценты содержало четкий аргирофильный каркас.

При исследовании мукополисахаридов ШИК-реакция в плацентах в этих случаях соответствовала интенсивности реакции плаценты контрольной группы, т. е. ++++. В 2 случаях интенсивность реакции была снижена до ++ за счет большого количества отечных ворсин. Хейл-положительные структуры обнаружены в этих плацентах в повышенном количестве с интенсивностью реакции, отмечаемой ++ или +++.

Исследование на гликоген выявило в большинстве случаев (в 8 из 11) умеренную реакцию ++, т. е. соответствующую контрольной. Снижение интенсивности реакции до + наблюдалось в 3 случаях, повышение до ++++ в одном случае.

Содержание суданофильных веществ (липидов) в 4 случаях соответствовало контрольным показателям; снижение реакции до ++ обнаружено в одном случае, по-

вышение до ++++ в двух, преимущественно за счет наличия этих веществ в участках регенерирующей ткани плаценты и оболочек.

Вторую группу составили изоиммунизированные женщины, родившие здоровых детей с наличием резус-фактора. Исследованы ткани 25 плацент. Все женщины — повторнородящие. Изоиммунизация наступила в результате несовместимых беременностей или переливаний крови. Течение данной беременности без осложнений было у 8 женщин, у 14 наблюдались явления угрожающего аборта, у одной — токсикоз беременности, у двоих — угрожающий аборт и токсикоз.

При исследовании крови этих женщин установлено, что четыре из них имеют резус-фактор в крови, но выявлена несовместимость по типу резус-фактора, остальные не имеют резус-фактора в крови. В сыворотке крови у всех женщин в течение беременности были изоиммунные антитела в титре 1:2—1:16, у 7 из них к моменту родов антитела не обнаруживались.

Всем женщинам в период беременности мы назначали лечение по поводу изоантигенной несовместимости.

У 12 женщин были роды самопроизвольные в срок, у 3 — преждевременные, у 10 — было произведено возбуждение родовой деятельности в 36—40 недель беременности. Двадцать четыре ребенка родились самостоятельно, один извлечен при помощи щипцов. Все дети родились без признаков гемолитической болезни. При исследовании плаценты методом Штеффена у большинства женщин получены отрицательные результаты и только у 7 — выявлены антитела, фиксированные тканью плаценты. При исследовании двух плацент наблюдалось полное истощение АГС, а при исследовании остальных пяти плацент снижение титра АГС было минимальным — на 3 ступени. Четыре плаценты исследованы на наличие резус-антигена, во всех он был выявлен.

Полученные данные говорят о том, что при нерезко выраженной изоиммунизации, свидетельством чего является рождение живых здоровых детей, в плаценте иммунологические изменения выражены в значительно меньшей степени, чем в случаях рождения детей с гемолитической болезнью.

Вес плацент этой группы наблюдаемых колебался от 340 до 875 г, средний вес 523 г. Средние размеры соответствовали $20,7 \times 18,6 \times 2,4$ см. Отношение веса плацен-

ты к весу плода равнялось в среднем 1:6; в отдельных наблюдениях оно было 1:4. Ткань всех плацент, за исключением двух, была красновато-буроватого цвета, губчатой консистенции. В отмеченных двух наблюдениях ткань плаценты была анемичной, серовато-розоватого цвета, губчатой консистенции. Дольки ветвистого хориона были частично четкие, величиной от вишни до куриного яйца, частично сливные. В отдельных наблюдениях плаценты были преимущественно крупного размера с четкими границами. На поверхности долек во многих плацентах отмечались шероховатые участки обызвествления. В хориальной пластинке (в 11 наблюдениях) обнаружены мелкие и более крупные ишемические инфаркты.

Амнион и гладкий хорион были полупрозрачны, серовато-розоватого цвета, легко расслаивались. Пупочный канатик во всех наблюдениях был с гладким блестящим покровом. Ткань его имела обычное студенистое строение, диаметр его 1—1,1 см, за исключением одной плаценты, у которой канатик был утолщен до 1,8 см.

При микроскопическом исследовании плацент этой группы женщин в значительной степени был выражен фиброз, в основном стволых ворсин, фибриноидное превращение ткани ворсин и оболочек плаценты, обширные участки обызвествления. В толще хориальной пластинки, частично децидуальной оболочки, с распространением в глубь ветвистого хориона встречались преимущественно мелкие, частично более обширные ишемические инфаркты, в ряде наблюдений — геморрагические инфаркты. В четырех наблюдениях в толще ветвистого хориона обнаружены крупные гематомы. Во всех плацентах имелись обширные псевдоинфаркты, располагающиеся преимущественно в субхориальном пространстве, частично вблизи децидуальной оболочки. Вне дистрофически измененных участков строма основной массы ворсин была рыхлой, умеренно базофильной, хорошо васкуляризированной. Во многих ворсинах была выражена гиперкапилляризация стромы. В стромах стволых ворсин большинства плацент встречались артерио-венозные анастомозы. В отдельных плацентах наряду с неизменными ворсинами имелись резко отечные с фестончатыми краями, с анемией стромы, крупными клетками Кашенко—Гофбауэра; отмечались ворсины гиперпластические и ворсины-регенераты.

Синцитиальный покров плацент был в основном четко выражен. Межворсинчатое пространство, как правило, было удовлетворительного кровезаполнения. В хориальной пластинке отмечались в большей или меньшей степени выраженные явления фибриноидного превращения, преимущественно на границе с межворсинчатым пространством. Ткань децидуальной оболочки во всех плацентах в значительной степени была подвергнута фибринозному превращению с отложением солей извести. Во всех наблюдениях была выражена диффузия и мелкоочаговая лимфоидная инфильтрация с наличием единичных лейкоцитов, а в одной плаценте — и плазматических клеток. Такого же характера инфильтрация отмечалась в ткани амниона и гладкого хориона этих плацент. Ткань пупочного канатика имела обычное ячеистое строение с наличием базофильной субстанции в просвете ячеек.

При гистохимическом исследовании плаценты на содержание нуклеиновых кислот в 12 случаях из 18 имелось обычное соотношение в интенсивности реакции на ДНК ++++ и РНК ++. Параллельное снижение интенсивности реакции отмечалось в 3 наблюдениях. Интенсивность реакции на РНК во всех наблюдениях равнялась +. Повышение интенсивности реакции на РНК до +++ при снижении на ДНК до ++, +++ было выявлено в двух плацентах.

При исследовании аргирофильных структур импрегнацией серебром по Футу характерно наличие в основной массе ворсин довольно четкого аргирофильного каркаса в сочетании со значительно выраженными явлениями коллагенизации и утолщением сохранившихся по периферии аргирофильных структур преимущественно в строении створовых, фиброзно измененных ворсин и склерозированных, окруженных фибриноидной субстанцией.

При исследовании мукополисахаридов в плаценте интенсивность ШИК-реакции в 17 наблюдениях из 18 соответствовала +++, т. е. контролю, в одном она была снижена до ++ за счет наличия значительного количества отечных ворсин. Хейл-положительные вещества в большей части плацент этой группы появлялись в небольшом количестве, преимущественно в строении створовых ворсин хориальной пластинки и оболочек, в большом количестве в ткани пупочного канатика. Средняя интенсивность реакции в 10 плацентах равнялась +, т. е. контролю, в 8 — она была повышена до ++ за

счет наличия голубых структур в стромах оболочек и мелких, преимущественно отечных ворсин.

При исследовании гликогена в 9 плацентах интенсивность реакции соответствовала контролю (+++) и в 3 плацентах была снижена до ++.

Из 10 плацент при исследовании их на содержание липидов в 8 интенсивность реакции соответствовала +++, т. е. контролю, в двух отмечалось снижение до ++.

Таким образом, гистологическое и гистохимическое исследования плацент в основном соответствуют данным контрольной группы за исключением отмеченных отдельных небольших изменений.

В третью группу включены 28 неизоиммунизированных женщин; у 22 женщин имелся резус-фактор в крови, у 6 — отсутствовал. В сыворотке их крови противорезусные антитела не обнаружены. Все женщины родили здоровых детей; из 28 детей у 27 имелся в крови резус-фактор и один ребенок не имел его. Исследовано 28 плацент.

Проведено морфологическое исследование 5 плацент. Средний вес плаценты 527 г (от 435 до 640 г); средние размеры $20,7 \times 18,8 \times 2,7$ см. Отношение веса плаценты к весу плода соответствовало норме и составляло 1:6. Макроскопически ткань ветвистого хориона представлена в виде долек с четкими или со сливными контурами. На разрезе ткань красновато-буроватого цвета, губчатого строения. Амнион и хорион серовато-розоватого цвета, легко расслаиваются. Пупочный канатик длиной 42—60 см, в диаметре 1—1,2 см.

При микроскопическом исследовании обращали на себя внимание выраженные явления фибриноидного превращения ткани. Обнаруживались так называемые псевдоинфаркты, состоящие из фибриноидной субстанции с замурованными в ней склерозированными ворсинами. На границе с фибриноидным веществом местами отмечалась лейкоцитарная инфильтрация. Строма ворсин в большинстве случаев хорошо васкуляризирована. Синцитиальный покров представлен в виде четкой протоплазматической каймы. В участках, контактирующих с кровью, имелись очаги пролиферации синцитиотрофобласта. Межворсинчатое пространство преимущественно удовлетворительного кровенаполнения. Клетки децидуальной оболочки частично с оксифильной, частично с базофильной, местами вакуолизированной протоплазмой, крупны-

ми, глыбчатыми ядрами. В амнионе и гладком хорионе выражены явления базофилии, частичного отека, видны очаги кровоизлияний и круглоклеточной инфильтрации. Ткань пупочного канатика имела ячеистое строение.

Таким образом, плаценты этой группы макроскопически представляли характерную губчатую красновато-бурую ткань с наличием шероховатых участков обызвествления в области децидуальной оболочки и единичных мелких ишемических инфарктов в области хориальной пластинки.

Реакция Фельгена на ДНК выявила в плацентах этой группы рожениц красно-фиолетовое окрашивание, соответствующее расположению ядерного хроматина. Средняя интенсивность реакции обозначалась ++++.

При реакции Браше на РНК обнаружено ярко-красное, пиронинофильное окрашивание мелкодисперсной частично глыбчатой субстанции (интенсивность ++++, +++), располагающейся в виде облачков в цитоплазме синцитиальных узелков, в цитоплазме и ядрышках, части клеток гладкого хориона и децидуальной оболочки, а также диффузно (интенсивность +) в ткани плаценты, оболочек и пупочного канатика. Такие интенсивность и локализация пиронинофильной субстанции дали возможность обозначить реакцию ++.

Таким образом, соотношение между реакциями на нуклеиновые кислоты в тканях плаценты контрольной группы соответствовало интенсивности реакции на ДНК ++++ и на РНК ++.

Импрегнация срезов серебром по Футу выявила в плацентах этой группы рожениц четкие аргирофильные структуры. При исследовании мукополисахаридов во всех плацентах реакция Шика с периодной кислотой выявила интенсивное красно-розовое окрашивание (++++, +++++) в области субэпителиальных мембран ворсин, амниона и пупочного канатика, периваскулярно и в участках фибриноидного превращения ткани. Менее интенсивное окрашивание от розового до бледно-розового (интенсивность +++, +) обнаруживалось в строме ворсин хориальной пластинки, оболочек и пупочного канатика. Под действием гиалуронидазы интенсивность ШИК-положительных волокнистых структур несколько снижалась. Средняя интенсивность ШИК-реакции была +++. Интенсивность реакции на гликоген тоже +++. Средняя интенсивность Хейл-реакции

в 4 плацентах из 5 была обозначена +. При исследовании этих плацент на липиды мелкие и пылевидные суданофильные капельки в незначительном количестве были выявлены в цитоплазме синцитиального покрова и синцитиальных узелков; несколько крупнее и в большем количестве — в протоплазме эпителиального покрова и в ткани амниона и гладкого хориона, в отдельных участках децидуальной оболочки. Нильблаусульфат красил эти вещества неравномерно в красно-фиолетовый цвет с преобладанием в одних капельках синего, в других — красного тона.

При наличии отмеченной локализации средняя интенсивность реакции на липиды была обозначена + + +.

Анализируя наблюдения, можно отметить, что наши данные патоморфологического исследования органов плодов, погибших от гемолитической болезни, были аналогичны изменениям, обнаруженным другими авторами. Это говорит о том, что при гемолитической болезни плода повреждение его тканей происходит не только в результате гемолиза эритроцитов, нарушений функциональной активности печени и образования в организме большого количества непрямого билирубина. Можно думать, что определенную роль в этом играет прямое повреждение клеток органа в связи с поступлением антител и образованием комплексов антиген—антитело. Подтверждением служит тот факт, что наибольшее количество антител содержалось в тканях мозга и в печени погибших детей, и в этих же органах установлены наибольшие патоморфологические изменения.

При иммунологическом исследовании тканей плацент было выявлено наличие в них не только антител, но и резус-антигена.

Следовательно, плацента как носитель резус-фактора может играть роль иммунологического барьера, ограждающего в определенной мере плод от антител материнской крови. С другой стороны, накопление в плацентарных клетках чрезмерно большого количества комплексов антиген—антитело будет препятствовать полноценному ходу обменных процессов в тканях и таким образом может способствовать нарушению структуры и функции плаценты. Подмеченные морфологические изменения в плацентах с учетом иммунологических данных также подтверждают высказанные нами предположения.

Результаты исследования плацент говорят о том, что наиболее тяжелые изменения были обнаружены у иммунизированных женщин, беременность у которых закончилась самопроизвольным абортом или антенатальной гибелью плода. Как правило, это были не леченные во время беременности женщины.

При постнатальной смерти плода изменения в плаценте также отчетливо выражены и занимают промежуточное положение между данными предыдущих групп и контролем. Причем характер изменений в этой группе беременных зависел от формы гемолитической болезни новорожденных и был различным у леченых и нелеченых женщин. Более выражены изменения в плаценте детей, погибших от отечной формы гемолитической болезни, что наблюдалось у большинства нелеченых женщин.

Плаценты здоровых детей, родившихся от леченых и только в отдельных случаях от нелеченых, изосенсибилизированных женщин, как правило, не отличались макроскопически от контрольной группы.

Характерным для плацент иммунизированных женщин было сочетание различного характера повреждений стромы ворсин в одной и той же плаценте. В ворсинах наблюдались отек, фиброз, переходящий в тотальный склероз, фибриноидное превращение и обызвествление или изменения по гиперпластическому типу. Наряду с этим имелись и неизменные ворсины, ворсины-регенераты, свойственные плацентам при более ранних сроках беременности. Микроскопически наиболее тяжелые изменения были при самопроизвольном аборте, антенатальной гибели плода, особенно при отечной форме гемолитической болезни. Наблюдающиеся при этом отек и склероз ворсин свидетельствовали о резком нарушении проницаемости таких плацент, обуславливали большие осложнения во взаимосвязанных реакциях между организмами матери и плода при их изоантигенной несовместимости. Как правило, специфичной для таких плацент является незрелость ткани, о чем свидетельствуют очаги экстрамедуллярного кроветворения. В то же время, по данным В. И. Константинова (1964), эти очаги кроветворения наряду с наличием ворсин-регенератов нужно рассматривать как проявление компенсаторно-приспособительных реакций органа в условиях анемии. В наших наблюдениях такие реакции наиболее выраже-

ны были в тех случаях, когда женщины лечились во время беременности.

Глубокие изменения претерпевает не только строма ворсин, но и синцитиальный покров плаценты, который во многих участках частично или полностью был отторгнут отечной жидкостью от стромы ворсин. Т. М. Софиенко с соавторами (1964), В. И. Константинов (1964), Thomsen и Berle (1960), Essbach (1961) и др. также наблюдали описываемые нами изменения и считали их характерным и для эритробластных плацент. Отторжение синцитиального покрова от стромы ворсин не может не отразиться на функции плаценты. Очевидно, что обмен между организмами матери и плода при таких условиях будет нарушен.

Большие изменения наблюдались и в сосудистой системе таких плацент. Нарушалась васкуляризация стромы ворсин, многие из них были полностью лишены сосудов либо сосуды сохранились только по периферии.

Наряду с этим в других случаях (чаще в плаценте детей здоровых или с благоприятным исходом гемолитической болезни) обнаруживались ворсины с явлениями чрезмерно выраженной капилляризации их стромы, что, по данным других авторов, является свидетельством защитно-приспособительных реакций органа. В наших наблюдениях более благоприятные исходы беременности для плода были именно тогда, когда имелось большое количество гиперваскуляризированных ворсин. Кроме нарушения васкуляризации, отмечены и нарушения кровотока в сосудах ворсин в виде престаза и стаза с наличием кровоизлияний в строму ворсин, диффузным пропитыванием ее и синцитиального покрова.

Одновременно с изменением кровообращения плода в большинстве плацент были явно выражены нарушения и в материнском кровотоке, проявляющиеся в анемии межворсинчатого пространства и неравномерном кровенаполнении его. Наблюдалось также резкое уменьшение объема межворсинчатого пространства, о чем сообщали и Clavero, Llusia (1963), Т. Г. Софиенко, Р. С. Мирсагатов и Е. Л. Абакуменко (1964) и др. Это также способствует нарушению функции плаценты, так как уменьшение объема межворсинчатого пространства влечет за собой уменьшение общей поверхности, участвующей в обмене веществ организмов матери и плода.

Изменения в описанных отделах плаценты сочетались с изменениями в ткани амниона, гладкого хориона и пупочного канатика. Проявлялись они в виде отека, фибриноидного превращения, частично обызвествления оболочек, лимфоидной и лейкоцитарной инфильтрации.

Параллелизм в макроскопических, микроскопических и иммунологических данных заставляет нас думать о том, что поступление антител в ткани плаценты и накопление в них комплексов антиген—антитело способствуют развитию морфологических изменений в этом органе.

Об иммунологической активности плаценты свидетельствуют и обнаруженные в ней плазматические клетки. Больше всего этих клеток было в ткани децидуальной оболочки, несколько меньше — в гладком хорионе, среди элементов лимфоидного типа — одиночные клетки и в виде массивных скоплений.

Существует мнение (Я. Л. Раппопорт, 1957, 1963, и др.), что указанные клетки являются продуцентами антител, поэтому обнаружение их в ткани плаценты, на наш взгляд, является морфологическим подтверждением активного развития иммунологических процессов в этом органе.

В плаценте женщин, дети которых перенесли гемолитическую болезнь и выздоровели, компенсаторно-приспособительные реакции, как правило, были более выражены.

Плацента резус-сенсibilизированных женщин, родивших здоровых детей, морфологически почти не отличается от плаценты родильниц контрольной группы. Следует отметить, что в отдельных случаях в плаценте детей этой группы встретились изменения, какие бывают при тяжелой гемолитической болезни. Таким образом, не всегда тяжесть гемолитической болезни соответствует глубине поражения тканей плаценты. При иммунологическом исследовании в части таких плацент были обнаружены противорезус-антитела. Это свидетельствует о том, что в исходе гемолитической болезни играет роль не только выраженность реакции антиген—антитело и морфологических изменений в плаценте, но и другие факторы, в частности состояние здоровья матери, генетические особенности развития плода (потенции защитной реактивности его организма) и т. п.

О глубоких нарушениях в плаценте изоиммунизированных женщин говорят и данные гистохимического исследования. Выявленные при этом нарушения соответствовали тяжести иммунологических и морфологических изменений. Более выражены они были, как и при других методах исследования, при самопроизвольных абортах, антенатальной и постнатальной гибели плода, наблюдаемых в большинстве случаев у не леченных во время беременности женщин.

Так, обнаруживались повышенное содержание ДНК, снижение РНК, коллагенизация стромы ворсин, нарушение мукополисахаридного комплекса, снижение гликогена, повышение липидов.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о глубоких изменениях в структуре и функции плаценты при изоантигенной несовместимости организмов матери и плода, которые наиболее выражены у нелеченых женщин. При таких изменениях плацента не может обеспечить нормальный обмен между организмом матери и плода. При этом значительно затрудняется поступление к плоду необходимых питательных веществ и одновременно усиливается процесс обмена элементами крови, что обуславливает нарастание степени резус-сенсibilизации матери и «наводнение» организма плода противорезусными антителами. В нормальных условиях плацента не является простым фильтром для антител, а при изоиммунизации она становится подобной простому фильтру, в результате чего в организм плода и поступает большое количество антител.

В плацентах леченых женщин, у которых значительно чаще наблюдался благополучный исход беременности, описанные изменения в структуре и функции органа отсутствовали или были минимальными, а изменения, свидетельствовавшие о развитии компенсаторно-приспособительных реакций, были более выражены. Гистохимическое исследование этих плацент не выявило заметных отклонений от нормы при самопроизвольных абортах. Так, в таких плацентах были обычные соотношения между нуклеиновыми кислотами, четкий аргирофильный каркас, обычное содержание кислых мукополисахаридов, гликогена, липидов. Все это свидетельствует о более полноценной функции плацент леченых женщин, родивших здоровых детей или с нетяжелой формой гемолитической болезни.

При иммунологических исследованиях отмечается параллелизм между наличием антител в плаценте и исходом беременности для плода. Указанное дает основание утверждать, что лечение в какой-то мере ограждает плаценту от глубоких поражений. Меньшее поражение плацент как иммунологическое, так и морфологическое, как правило, наблюдается при более благополучном развитии детей. Изложенное убедительно подтверждает необходимость проведения лечения изоиммунизированных женщин, начиная с первых дней беременности. Применяемые нами методы профилактики и лечения гемолитической болезни новорожденных описываются в следующей главе.

akusher-lib.ru

Влияние содержания склеропротеинов и кальция в плаценте изоиммунизированных женщин на состояние плода

Самое непосредственное участие в обмене веществ между организмом матери и плода принимает соединительнотканное вещество плаценты (Т. В. Борима, 1953; А. Н. Морозова, 1962; А. Я. Сульдин, 1964; Tschescnackow, 1965). Как доказано А. М. Смирновой-Замковой, это вещество играет большую роль в осуществлении обменных процессов, участвует в регуляции гормональных взаимодействий, выполняет в организме барьерные функции, служит последним звеном в цепи передач нервных импульсов, является депо всевозможных питательных веществ, принимает участие в регуляции кислотно-щелочного равновесия и способствует патоморфологическому формированию клеток.

Как видно из приведенных выше данных, при изоиммунизации организма женщины в основном соединительнотканном веществе плаценты наблюдаются значительные изменения. Происходит накопление кислых мукополисахаридов, повышаются процессы волокнообразования и коллагенизации. Эти данные заставили нас подумать о том, что в основном соединительнотканном веществе, возможно, накапливаются малоактивные волокнистые белки — склеропротеины, основным представителем которых является коллаген. Склеропротеины в патологических условиях, как доказано Л. Д. Жеребцовым (1964) и И. О. Левинасом (1964), обладают сродством к солям кальция.

Как известно, повышенное содержание склеропротеинов и кальция ведет к уплотнению плацентарной ткани, уменьшению ее проницаемости и способствует нарушению обмена веществ между организмом матери и плода.

Следовательно, изучение содержания склеропротеинов и кальция в плацентах при изоиммунизации беременных представляет определенный теоретический и практический интерес. Однако в литературе никаких сообщений

по этому вопросу нет. Поэтому мы поставили перед собой задачу определить содержание склеропротеинов и кальция в плацентах изоиммунизированных женщин и сопоставить полученные данные с состоянием внутриутробного плода и новорожденного.

Беременных тщательно обследовали, собирали анамнез. Обращали внимание на возраст, условия труда и быта, перенесенные заболевания, состояние здоровья в настоящее время. Определяли группу крови, резус-принадлежность и ежемесячно — наличие и титр изоиммунных антител в сыворотке крови беременных. Производили анализы крови, мочи, реакции на токсоплазмоз, листериоз, Вассермана и Закса—Витебского. Часть беременных получала лечение, направленное на снижение изоиммунизации по методу, разработанному В. А. Шилейко (1962, 1964, 1965). Обязательным условием лечения было создание спокойной обстановки, внушение женщине уверенности в благополучном исходе беременности, снятие у нее различных страхов и опасений. Назначали полноценную диету с включением творога, печени, витаминов. В течение беременности, начиная со II—IV—VI—VIII или III—V—VII месяцев изоиммунизированные женщины получали от одного до четырех курсов лечения с месячным перерывом. Беременным назначали внутримышечные инъекции 5 мл 2% раствора новокаина через день (всего 15 инъекций), которые чередовали с внутривенными вливаниями 20 мл 40% раствора глюкозы с 10 мл 10% бромистого натрия (15 инъекций). При резко выраженной изоиммунизации одновременно давали гормональные препараты: преднизолон по 0,005 г в сутки в течение 3 недель, затем инъекции АКТГ по 25 единиц ежедневно в течение 12 дней. Гормональное лечение не проводили до IV и после VII месяцев беременности. Лечение в зависимости от состояния женщины осуществлялось амбулаторно или в стационаре.

При наличии отягощенного акушерского анамнеза, высокого титра антител или угрожающей внутриутробной асфиксии плода производили возбуждение родовой деятельности за 3—4 недели до предполагаемого срока родов. Для оценки состояния внутриутробного плода, кроме обычного наблюдения за его развитием и выслушивания сердцебиения стетоскопом, применяли фонокардиографию и актографию плода.

У новорожденных сразу после рождения определяли группу крови, резус-принадлежность, количество гемоглобина в пуповинной и периферической крови, а также производили клинический анализ крови в динамике; в некоторых случаях ставили реакцию Кумбса. Если у новорожденного выявлена гемолитическая болезнь, осуществляли заменное переливание свежей консервированной резус-отрицательной крови пуповинным методом из расчета 120—150 мл на 1 кг веса ребенка. В дальнейшем по показаниям делали повторные заменные переливания крови или дробные гемотрансфузии. Одновременно назначали лекарственную терапию (витамины С, В₁, В₁₂, камполон, антианемин, глютаминовая кислота, кислородотерапия).

Содержание склеропротеинов определяли суммарно по методике Л. И. Слуцкого и И. И. Мелекетиной (1958), в основу которой положен метод Ловри с сотрудниками (1951). В основе методики лежит свойство склеропротеинов извлекаться из ткани при нагревании растворами трихлоруксусной кислоты низкой концентрации с одновременным осаждением других белков. Реакцию ставили с надосадочной жидкостью. О количестве склеропротеинов судили по цветной реакции, интенсивность которой учитывалась с помощью фотоэлектроколориметра. Результаты исчисляли в процентах на сухой вес. Содержание кальция определяли по общепринятому методу де Ваарда.

Было обследовано 126 женщин, из них 76 изоиммунизированных, 25 неизоиммунизированных с отсутствием резус-фактора и 25 женщин неизоиммунизированных с наличием резус-фактора, которые составили контрольную группу. В результате анализа проведенных наблюдений было выявлено, что причиной изоиммунизации женщин чаще являлись предыдущие беременности, чем переливание несовместимой по резус-фактору крови. Но степень сенсibilизации была выше у тех женщин, которые в прошлом перенесли гемотрансфузию без учета резус-принадлежности их крови. У них был более отягощенный акушерский анамнез, более высокий титр антител и чаще отмечался неблагоприятный исход наблюдаемой беременности.

В зависимости от исхода данной беременности все изоиммунизированные женщины были разделены на две группы. Первую группу составили 46 женщин, у кото-

рых родились здоровые дети, и вторую — 30 женщин, у которых родились дети с гемолитической болезнью.

У женщин первой группы степень изоиммунизации была выражена несколько меньше, чем у женщин второй группы.

Причиной изоиммунизации у подавляющего числа женщин были предыдущие беременности, у некоторых — данная беременность и только у четырех — перенесенная гемотрансфузия без учета резус-принадлежности. Акушерский анамнез, хотя и был отягощен, но примерно у $\frac{1}{6}$ женщин прошлые беременности закончились рождением здоровых детей. Титр антител у них, как правило, был невысоким, лишь у двоих он превышал 1:16. Почти все женщины находились под нашим наблюдением во время беременности и получили соответствующее лечение.

У женщин, дети которых родились с гемолитической болезнью, гемотрансфузия без учета резус-принадлежности являлась более частой причиной изоиммунизации. Титр антител у большей части беременных был выше 1:16, акушерский анамнез более отягощенным. Из наблюдаемых женщин лишь у трети беременность закончилась рождением здоровых детей. Исход данной беременности был более неблагоприятным у женщин, имевших в прошлом переливание крови.

Титр антител у большинства женщин, дети которых выздоровели, не превышал 1:16, у женщин, дети которых погибли перинатально, он был 1:32—1:128; у женщин, у которых плод погиб в 23—25 недель беременности, титр составил 1:128—1:512.

Течение беременности и родов у изоиммунизированных и неизоиммунизированных женщин было различным. Так, у изоиммунизированных чаще встречались токсикозы беременности, угрожающие аборты. Нередким осложнением беременности при изоиммунизации была внутриутробная асфиксия плода.

О нарушениях функционального состояния и развивающейся гипоксии плодов изоиммунизированных женщин свидетельствовали данные фонокардиограммы и уменьшение внутриминутных колебаний, снижение или отсутствие реакции на физиологическую пробу, наличие шумов, экстрасистолий, расщепления тонов и актограммы плодов, пониженная двигательная активность плода вплоть до отсутствия шевеления.

В родах у изоиммунизированных женщин чаще имелось гипотоническое кровотечение в послеродовом и раннем послеродовом периодах, особенно у женщин, родивших детей с тяжелой формой гемолитической болезни.

У женщин контрольной группы беременность и роды протекали без осложнений.

При исследовании содержания склеропротеинов и кальция в плаценте контрольной группы женщин установлено, что их количество не зависело от возраста женщины, перенесенных в прошлом заболеваний, количества родов и пола плода и составляло в среднем $14,46 \pm 0,60\%$ при расчете на сухой вес ткани. В плаценте неизоиммунизированных женщин с отсутствием резус-фактора содержание исследуемых веществ не отличалось от содержания их в плаценте женщин с наличием в крови резус-фактора. Корреляции в содержании склеропротеинов и кальция выявить не удалось.

В плацентах изоиммунизированных женщин имелись значительные отклонения в содержании склеропротеинов и кальция. Как правило, отмечалось существенное повышение количества указанных веществ с увеличением степени изоиммунизации. Однако в некоторых плацентах наблюдалось снижение количества склеропротеинов. Наибольшие изменения содержания склеропротеинов определялись в плацентах женщин, дети которых погибли от гемолитической болезни ($23,32 \pm 3,94\%$ и $3,45 \pm 0,51\%$), несколько меньше — в плацентах женщин, дети которых выздоровели ($19,83 \pm 0,58\%$ и $4,63 \pm 1,54\%$), и наименьшее — в плацентах женщин, родивших здоровых детей ($17,63 \pm 0,58\%$ и $10,66 \pm 0,57\%$). Содержание кальция было также наиболее высоким в плаценте женщин, дети которых погибли перинатально ($1689,02 \pm 370,23$ мг%), и наименьшим в плаценте женщин, родивших здоровых детей ($929,6 \pm 80,62$ мг%). Эти данные представлены в табл 1.

Наибольшие изменения содержания исследуемых веществ определялись в плаценте женщин, дети которых погибли перинатально: склеропротеинов $23,82 \pm 3,95\%$ и $3,45 \pm 0,51\%$, кальция $1689,02 \pm 370,23$ мг%. В плаценте женщин, у которых плоды погибли внутриутробно на 23—25-й неделе беременности, содержание склеропротеинов было высоким ($18,42\%$), т. е. выше, чем у изоиммунизированных женщин при доношенной беременности. Количество же кальция было небольшим.

По данным Mischel, в плаценте при 5—6-месячной беременности в норме содержится 237,8—258,8 мг% кальция. В плаценте наблюдаемых нами женщин кальция содержалось намного больше — 290,61 мг%. Следовательно, уплотнение ткани шло в основном за счет накопления склеропротеинов. К сожалению, в литературе мы не нашли сведений о содержании этих белков в пла-

Таблица 1

Содержание склеропротеинов и кальция в плацентах
изоиммунизированных женщин

Группа	Число женщин	Среднее содержание склеропротеинов в % сухого веса	Среднее содержание кальция в мг% сухого веса
Контрольная	25	14,46 ± 0,60	470,09 ± 55,05
Изоиммунизированных женщин:	76	Увеличение 18,75 ± 1,75	1073,10 ± 104,04
		Уменьшение 7,82 ± 0,95	
		P < 0,01	P < 0,01
родивших здоровых детей	46	Увеличение 17,63 ± 0,58	929,6 ± 80,62
		Уменьшение 10,66 ± 0,57	
		P < 0,001	P < 0,001
родивших детей с гемолитической болезнью новорожденных	30	Увеличение 20,53 ± 0,67	1293,03 ± 228,85
		Уменьшение 3,84 ± 0,68	
		P < 0,001	P < 0,001

центе при малых сроках беременности. Однако, по данным различных исследователей, накопление волокнистых структур и склеропротеинов характерно для стареющей ткани. Увеличение содержания склеропротеинов свидетельствует о преждевременном старении плаценты при внутриутробной гибели плода, о повышенном склерозировании ткани, в связи с чем уменьшается ее функционально-активная поверхность. Это способствует нарушению обмена между организмом матери и плода и, видимо, играет определенную роль в гибели плода, тем более уже пораженного гемолитической болезнью.

В наших наблюдениях изменение количества исследуемых веществ в плацентах сопровождалось учащением

такого серьезного осложнения беременности, как внутриутробная асфиксия плода. Чаще это осложнение отмечалось при выраженном уплотнении ткани, которое приводит к снижению проницаемости плаценты, в том числе и для кислорода. Но иногда внутриутробная асфиксия плода наблюдалась и при резком снижении исследуемых веществ.

Нередким осложнением при повышенном содержании склеропротеинов в плаценте являлся угрожающий аборт.

При анализе показателей склеропротеинов и кальция в плаценте изоиммунизированных женщин мы обратили внимание на то, что содержание этих веществ различно в плаценте женщин, леченных во время беременности и не леченных. Показатели содержания склеропротеинов и кальция в плаценте лечившихся женщин, родивших здоровых детей, не отличались от аналогичных показателей женщин контрольной группы. В плаценте лечившихся женщин, родивших детей с гемолитической болезнью, содержание склеропротеинов колебалось от 20,02% до 4,43%, кальция — 1198,24 мг%.

Наиболее выражены были изменения в плаценте не лечившихся женщин. Содержание склеропротеинов у них колебалось в пределах 22,70%—2,62%; содержание кальция было заметно повышенным и составляло 1674,48 мг%.

Таким образом, исход беременности у не лечившихся женщин был хуже, а изменения содержания исследуемых веществ в плаценте были выражены больше, чем у лечившихся. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности принятого в нашей клинике лечения, которое наряду со снижением степени изоиммунизации беременной способствовало нормализации структуры и функции плаценты, что создавало необходимые условия для нормального обмена веществ между организмом матери и плода.

Выраженные изменения в содержании склеропротеинов и кальция обнаруживались при более высоком титре антител. У женщин, родивших здоровых детей, при титре антител 1:2—1:8 в плаценте содержалось склеропротеинов $15,87 \pm 0,67\%$ и кальция $909,97 \pm 82,91$ мг%, а при титре 1:16—1:64 — склеропротеинов $21,24 \pm 1,59\%$ и кальция $1211,94 \pm 18,88$ мг% (увеличение исследуемых веществ статистически достоверно при $P < 0,001$).

Так как наиболее выраженные изменения в содержании склеропротеинов и кальция наблюдаются при более

высоком титре антител, можно предположить, что в таком изменении структуры плаценты определенную роль играет и реакция антиген—антитело, происходящая в плаценте. Не исключена и обратная связь: склерозирование способствует накоплению антител в материнском кровотоке.

Можно представить себе, что на поступление материнских антител плацента отвечает определенной защитной реакцией, в том числе уплотнением основного межучного вещества. Если женщина не сенсibilизирована или если иммунизация выражена нерезко, то реакция плаценты может быть достаточной для того, чтобы противостоять проникновению антител к плоду. Если же степень изоиммунизации высока, то уплотнение ткани плаценты может быть настолько выраженным, что будет препятствовать проникновению не только антител, но и других веществ, жизненно необходимых для плода, в том числе и газов. Антитела в каком-то количестве, особенно при высоком титре, все же могут проникать через уплотненную плаценту и вести к поражению плода. Гемолиз эритроцитов приводит к накоплению билирубина, выведение которого также затрудняется в связи с нарушением функции плаценты. Таким образом, плод страдает не только от самой гемолитической болезни, но и от недостаточного газообмена, недостаточного поступления питательных веществ и от интоксикации продуктами обмена и продуктами гемолиза эритроцитов.

Иногда же ткань плаценты резус-сенсibilизированных женщин не уплотнена, а, наоборот, чрезмерно разрежена. Десмолитические и десмопластические процессы идут в плаценте одновременно, превалируя на определенных сроках беременности один над другим. Но, как доказано А. И. Смирновой-Замковой (1955), разрежение ткани обычно предшествует уплотнению. Возможно, если нарушение в нормальном течении процесса в ткани плаценты происходит именно на таком этапе, то это ведет к дальнейшему снижению содержания склеропroteинов и увеличению проницаемости плаценты. Последнее в свою очередь облегчает проникновение антител к плоду. Можно предположить, что это способствует возникновению тяжелых форм гемолитической болезни новорожденных при низком титре антител в материнском кровотоке.

В наших наблюдениях при более выраженном снижении количества склеропротеинов у женщин с высоким титром резус-антител имели место и более тяжелые формы гемолитической болезни новорожденных. Из 5 детей, в плаценте которых было особенно низкое содержание этих белков (от 4,22 до 2,25%), 4 ребенка погибли и один выздоровел, перенеся тяжелую форму гемолитической болезни.

Обнаруженные биохимические изменения в плаценте соответствовали морфологическим изменениям в них. Накопление в плаценте склеропротеинов и солей кальция соответствовало усилению в ней гиперпластических процессов (гиперплазия стромы ворсин, местами с явлениями склерозирования, коллагенизации или фиброза, сужение межворсинчатых пространств, сужение или даже полная облитерация стволых сосудов). Уменьшение же содержания склеропротеинов в плаценте соответствовало преобладанию в ней гипопластических процессов (явления отека, дистрофии ткани с участками фибриноидного некроза и петрификации).

Итак, в результате проведенных исследований в плаценте изоиммунизированных женщин мы обнаружили значительные изменения в содержании склеропротеинов и кальция. Эти изменения, нарушая нормальную структуру плацентарной ткани, ведут и к нарушению ее функции. Последнее способствует нарушению функционального состояния плода и, как правило, сочетается с более тяжелым течением гемолитической болезни.

Глубокие изменения в структуре и функции плаценты играют определенную роль в нарушении некоторых сторон обмена веществ между организмом матери и плода. Изучению этих вопросов посвящены последующие главы.

Белковый состав сыворотки крови изоиммунизированных беременных женщин, новорожденных и плаценты

При рассмотрении вопроса взаимоотношений внутриутробно развивающегося плода и материнского организма при изоиммунизации женщин к резус-фактору особый интерес представляют данные о содержании сывороточных белков в их крови.

Известны электрофоретические исследования белков сыворотки крови изоиммунизированных женщин во время беременности. Вакова, Добек (1956) проводили электрофоретические исследования сыворотки крови у 165 беременных с резус-конфликтом. По их данным, общий белок сыворотки не подвергался в течение беременности существенным изменениям, уровень альбуминов значительно снижался (до 40%). Повышение уровня глобулинов происходило главным образом за счет α -, γ -фракций и в меньшей степени за счет β -глобулинов.

По данным Ф. М. Али-Заде, Н. А. Рзаева (1961), в сыворотке крови иммунизированных женщин, имевших повторные беременности с неблагоприятным исходом, происходило снижение уровня альбуминов с 66,2 до 37,8%, увеличение α -глобулинов — на 10—12%, β -глобулинов — примерно на 20%. В то же время средние показатели содержания этих фракций при физиологической беременности составляли: альбуминов 60—70%, α -глобулинов 8—10%, β -глобулинов 14—15%. Изменение в содержании γ -глобулинов на протяжении беременности ими не было установлено. Авторами высказано предположение о связи антител с β -глобулинами. В. Е. Дашкевич (1963, 1965), исследуя состав сывороточных белков крови при резус-конфликте у беременных, находит гипергаммаглобулинемию, что, по мнению автора, отражает повышение защитных реакций организма и связано с синтезом антител.

В. А. Шилейко (1965) изучила состояние белковых фракций сыворотки крови у 100 изоиммунизированных

женщин, у 50 из них — в динамике. По данным автора, по мере развития беременности происходят некоторое снижение общего белка сыворотки крови, уменьшение альбуминов, нарастание α - и γ -глобулинов. Как известно, понижение концентрации альбуминов способствует более свободному переходу антител от матери к плоду в связи со снижением онкотического давления в плазме крови и повышением вследствие этого проницаемости капилляров. У нелеченых женщин отмечено увеличение β -глобулинов, что совпадало с повышением титра противорезус-антител, показатели γ -глобулинов при этом не увеличивались. По данным автора, это свидетельствует о том, что носителями антител могут быть и β -глобулины.

Как видно из приведенных данных, показатели белка и белковых фракций у изоиммунизированных резус-отрицательных женщин отличаются от таковых у женщин контрольной группы. Уменьшение белка, альбуминов, увеличение глобулинов в сыворотке крови таких женщин не может не сказаться на соответствующих показателях у их детей. Поэтому представляет интерес проследить, каково соотношение белка и белковых фракций у изоиммунизированных женщин и их детей. Т. И. Позднякова, С. И. Кошкина, К. С. Макаров (1963) проводили исследования сывороточных белков у 25 здоровых несенсибилизированных женщин в родах, после родов и у новорожденных. По данным авторов, общий белок новорожденных составляет 80% белка, обнаруженного у матерей. Сыворотка крови новорожденных более богата альбуминами (57,6% у новорожденных, 46,8% у матерей). Уровень α - и β -фракций ниже, чем у матерей, γ -глобулинов — несколько выше, чем у матерей. Резкое снижение общего белка новорожденных (до 3,1%) отмечалось при тяжелых формах гемолитической болезни.

В литературе известны работы, посвященные изучению сывороточных белков у детей с гемолитической болезнью (И. А. Штерн, А. М. Королева, Л. С. Павлова, 1959; А. М. Королева, 1965, и др.).

Эти авторы отмечают снижение уровня общего белка, альбуминов и γ -глобулинов при гемолитической болезни. Авторы придают большое значение роли печени беременных в белковом обмене. По их данным, улучшение функции печени положительно влияло на состояние плода, нормализуя уровень его сывороточных белков.

В. А. Таболин, Ю. Е. Вельтищев (1964), анализируя протеинограммы детей с гемолитической болезнью, находят снижение уровня общего белка (до 5,02%) и альбуминов (до 45—50%). Снижение уровня альбуминов авторы объясняют недостаточностью протеннообразовательной функции печени плода и нарушением билирубинового обмена.

Наряду с исследованием белков и белковых фракций у матери и плода представляет определенный интерес и исследование их плаценты. Известно, что взаимоотношения между организмом матери и плода, взаимосвязь и взаиморегуляция на всем протяжении внутриутробного онтогенеза осуществляются через плаценту. Изучение строения и функции плаценты изоиммунизированных женщин выявило ряд характерных особенностей, о чем подробно уже говорилось.

Если в литературе имеются довольно подробные описания морфологических изменений в плаценте у таких женщин, то состав тканевых белков плаценты почти не изучен. Нет в литературе данных о комплексном исследовании белков сыворотки крови беременных в сопоставлении с содержанием их у новорожденных, а также сравнения полученных данных с состоянием тканевых белков плаценты, что имело бы, на наш взгляд, большое значение в выяснении ряда вопросов, относящихся к белковому обмену матери и плода при изоиммунизации к резус-фактору.

Мы поставили перед собой задачу изучить: 1) состояние сывороточных белков крови изоиммунизированных женщин в течение беременности, в родах и после родов; 2) белковый состав сыворотки крови их поворожденных; 3) состояние тканевых белков плаценты.

Был исследован белковый состав сыворотки как изоиммунизированной к резус-фактору беременных (100 человек), так и неизоиммунизированных женщин с отсутствием резус-фактора в крови (30 человек). Контрольную группу составили здоровые женщины с резус-положительной кровью и нормальным течением беременности и родов (30 человек).

При наблюдении за беременными учитывался акушерский анамнез, течение настоящей беременности, общее состояние внутриутробного плода. Ежемесячно, а в конце беременности 2 раза в месяц в сыворотке крови женщин определяли титр противорезусных антител. В течение

беременности проводилось лечение изоиммунизированных женщин, а также беременных с резус-отрицательным типом крови без признаков резус-сенсibilизации, но с отягощенным акушерским анамнезом (мертворождения, гемолитическая болезнь у новорожденных, гемотрансфузии без учета резус-фактора).

У новорожденных в пуповинной крови определялась группа крови, резус-принадлежность, содержание билирубина и гемоглобина.

Исследование белкового состава сыворотки крови производилось способом горизонтального электрофореза в веронал-мединаловом буфере на фильтровальной бумаге по методике, описанной А. Е. Гурвич (1955). Общий белок сыворотки определяли универсальным фотоэлектроколориметром.

Электрофоретическому разделению подвергался и экстракт тканевых белков плаценты, который получали путем гомогенизации дольки плаценты с физиологическим раствором поваренной соли в ступке с последующим центрифугированием. В экстракт входили водорастворимые белки плаценты, которые хотя и не отражают белковый состав плаценты полностью, но определение их важно ввиду участия в клеточном обмене. Анализ данных белкового состава сыворотки крови проведен у двух групп женщин с учетом исхода беременности и родов для плода. Первую группу составили женщины, родившие детей с гемолитической болезнью (20 детей); вторую группу — изоиммунизированные женщины, родившие здоровых детей (40 детей). Проведено сравнение данных по каждой группе с данными контрольной группы (29 здоровых новорожденных от неизоиммунизированных женщин) по месяцам беременности (всего 89 детей).

Для выяснения взаимоотношения белкового обмена в крови матери и новорожденного проведено сравнение их сывороточных белков. Произведено сравнение сывороточных белков крови матери и новорожденного с тканевыми белками плаценты. Изучен белковый состав плаценты 49 изоиммунизированных женщин и 26 неизоиммунизированных. В контрольной группе здоровых женщин с резус-положительной кровью в течение беременности происходит снижение уровня общего белка до 7 месяцев беременности. В дальнейшем уровень общего белка снова повышается, возможно, за счет приспособ-

ления организма к изменившимся условиям обмена. На протяжении беременности незначительно снижается уровень альбуминов, снижение это наиболее выражено в родах; повышается уровень α_1 -глобулинов. Другие глобулины существенных изменений на протяжении беременности не претерпевают. Полученные нами данные согласуются с наблюдениями других авторов (В. И. Лаврова, 1957; Л. Г. Сотникова, 1964; В. А. Шилейко, 1965, и др.).

При исследовании белкового состава сыворотки крови неизоиммунизированных женщин было выявлено снижение уровня альбуминов во второй половине беременности (до 49,18). Оказался несколько повышенным в последние месяцы беременности уровень α_1 -глобулинов (до 7,66), α_2 -глобулинов (до 10,41) и β -глобулинов (до 15,67).

Наиболее выраженные изменения состава сывороточных белков выявлены у изоиммунизированных женщин. В анамнезе этих женщин — антенатальная и постнатальная гибель плода от гемолитической болезни, гемотрансфузии без учета резус-принадлежности; в сыворотке крови антитела в различном титре. Даже у изоиммунизированных женщин, родивших здоровых детей, с увеличением срока беременности состав сывороточных белков претерпевает значительные изменения. Это касается главным образом альбуминов и глобулинов. Так, происходит значительное снижение (до 48,01) уровня альбуминов со второй половины беременности до родов, умеренное повышение α_1 -глобулинов (до 7,28), α_2 -глобулинов (до 10,59). Отмечено повышение уровня β -глобулинов в последний месяц беременности до 19,14. Статистически достоверным оказалось повышение и γ -глобулиновой фракции в последний месяц беременности и в родах (до 17,09). В группе изоиммунизированных беременных, родивших детей, больных гемолитической болезнью, но с благоприятным исходом, белковый состав сыворотки изменялся еще более глубоко. Уровень альбуминов уже с первых месяцев был более низким, а в последующие месяцы он снижался до еще более низких цифр (до 46,70). Уровень α_2 -глобулинов повышался (до 11,0). Особенно значительно изменялся уровень β -глобулинов — с 12,66 в первые месяцы беременности до 20,06 в последние. Уровень γ -глобулинов на протяжении беременности меняется незначительно.

В группе изоиммунизированных беременных, родивших детей с гемолитической болезнью, закончившейся летально, изменения белкового состава сыворотки крови были самыми глубокими и появлялись рано. Наиболее выражено снижение альбуминов и повышение β -глобулинов. Так, содержание альбуминов снижается от начала беременности до родов (43,1), достигая минимального уровня на VII месяце беременности (41,51). Уровень β -глобулинов повышается уже с III месяцев, а с V месяцев до родов держится постоянно на высоких цифрах (21,74—21,38). Повышение α_2 -глобулинов начинается в 6 месяцев беременности и особенно заметно возрастает в последний месяц беременности (11,94). Уровень γ -глобулинов на протяжении всей беременности невысокий, с тенденцией к снижению (16,69).

Таким образом, анализируя данные состава сывороточных белков во время беременности у изоиммунизированных и неизоиммунизированных женщин, сравнивая полученные показатели с соответствующими показателями у женщин контрольной группы, можно высказать следующие положения.

Изоиммунизация вызывает глубокую перестройку в организме женщины, нарушает функцию ряда органов и систем, участвующих в белковом обмене. Нами отмечена прямая зависимость между степенью изоиммунизации беременных и изменениями белкового состава крови: чем выраженнее резус-сенсibilизация, тем более глубоки изменения в составе сывороточных белков и тем раньше эти изменения проявляются. Установлена также определенная зависимость между изменением уровня β - и γ -глобулинов, с одной стороны, и титром иммунных антител — с другой. У изоиммунизированных беременных, родивших здоровых детей, титр антител или не изменялся, или происходило снижение его к концу беременности. Уровень β -глобулинов у них повышался незначительно по сравнению с первыми месяцами беременности и в дальнейшем оставался без изменений. Уровень γ -глобулинов к концу беременности заметно возрастал.

В группе изоиммунизированных женщин, дети которых родились с гемолитической болезнью, отмечено или повышение титра антител, или с начала беременности высокий титр. В некоторых случаях происходило незначительное снижение титра антител. У большинства этих женщин отмечено повышение уровня β -глобулинов и сни-

жение уровня γ -глобулинов или сохранение их прежнего уровня.

Изучение белкового состава сыворотки крови новорожденных дало следующие результаты. Белковые формулы здоровых новорожденных контрольной группы имеют такие показатели: общий белок сыворотки высокий (6,2), высокий уровень альбуминов (62,02), низкий уровень α_1 -глобулинов (4,71), α_2 -глобулинов (6,20), β -глобулинов (8,11). Из глобулиновых фракций самый высокий уровень имеют γ -глобулины (20,23). Белковый состав сыворотки новорожденных от неизоиммунизированных женщин с отсутствием резус-фактора в крови отличался только более низким уровнем общего белка (5,7). Такой же состав имеют сывороточные белки здоровых новорожденных, родившихся у изоиммунизированных женщин.

У новорожденных с гемолитической болезнью еще более снижен общий белок сыворотки (5,2), причем тем больше, чем тяжелее форма гемолитической болезни (4,1). Кроме того, значительно снижен уровень γ -глобулинов (до 11,87) при тяжелых формах гемолитической болезни (против 20,13 — у здоровых). Отмечено также снижение уровня альбуминов у детей с наиболее тяжелым течением гемолитической болезни.

Нами установлена определенная зависимость между составом сывороточных белков женщин и здоровых новорожденных. Как правило, уровень общего белка и α - и β -глобулинов в сыворотке новорожденных ниже, чем у рожениц. Уровень же альбуминов у новорожденных выше, чем у рожениц. Новорожденные контрольной группы отличаются также более высоким уровнем γ -глобулинов. У здоровых новорожденных других групп содержание γ -глобулинов такое же, как и у рожениц. Наши данные, относящиеся к составу сывороточных белков у беременных, имеющих резус-положительный тип крови, и у их новорожденных согласуются с наблюдениями других авторов (Л. С. Макаревич, 1958; С. Х. Хакимова, 1964). У новорожденных с более легкими формами гемолитической болезни общий белок сыворотки был так же, как и у здоровых новорожденных, ниже, чем у матерей (5,2 против 6,9). Такое же соотношение сохраняется в содержании альбуминов; у новорожденных уровень их выше, чем у матерей (61,06 и 46,78 соответственно). Однако уровень α_1 -фракции повысился и стал одинаковым с та-

ковым у рожениц, тогда как у здоровых новорожденных он ниже, чем у матерей. Уровень γ -глобулинов у женщин и детей одинаков.

Белковый состав сыворотки новорожденных с тяжелыми формами гемолитической болезни отличался значительно более низким уровнем общего белка, чем у рожениц, одинаковым с ними уровнем альбуминов, α_1 - и α_2 -глобулинов. Уровень γ -глобулинов оказался даже ниже, чем у рожениц. В отдельных случаях отмечено повышение уровня β -глобулинов.

Полученные нами данные о снижении общего белка сыворотки крови новорожденных, больных гемолитической болезнью, согласуются с данными исследований других авторов (И. А. Штерн, А. М. Королева, Л. С. Павлова, 1959; В. А. Таболин, Ю. Е. Вельтишев, 1964, и др.). В отношении уровня других фракций существуют самые разноречивые мнения, связанные либо с отсутствием статистической обработки данных, либо с тем, что анализ материалов проводился без учета исхода гемолитической болезни.

Таким образом, соотношение компонентов белков сыворотки крови у новорожденных, как при нормально развивающейся беременности, так и в случаях изоантитенной несовместимости крови матери и плода по резус-фактору, существенно отличается от такового у матери. Однако между сывороточными белками крови матери и плода существует определенная зависимость. Состояние белков плаценты играет при этом существенную роль.

По данным наших исследований, плацента как иммунизированных женщин, так и женщин, не содержащих в крови иммунных антител, отличалась небольшим содержанием общего белка. Такое обстоятельство можно объяснить тем, что исследованию подвергались в основном так называемые лабильные белки, входящие в состав протоплазмы, причем только водорастворимые. В плаценте детей, больных гемолитической болезнью, содержание общего белка было более высоким, чем в плаценте контрольной группы (1,5 против 0,9). Увеличение белка происходило главным образом за счет увеличения α - и β -глобулинов. Уровень альбуминов в плаценте всех женщин был низким (от 19,32 до 14,53), что свидетельствует о высокой проницаемости плаценты для данного вида белка. Очевидно, при гемолитическом по-

ражении плода проницаемость плаценты для альбуминов не уменьшается. Наши данные не противоречат данным литературы о трансплацентарном переходе легко диффундирующих мелкодисперсных соединений — альбуминов (Е. М. Баркович, 1948; Б. И. Ильин-Какуев, Ю. Г. Гроссман, В. Н. Каипова, В. П. Козак, 1955, и др.). Кроме того, более высокий уровень альбуминов крови у новорожденных по сравнению с таковым у матерей и снижение альбуминов до уровня матерей лишь у детей с тяжелыми формами гемолитической болезни говорят не только о хорошей проницаемости плаценты для альбуминов, но и о возможном синтезе этих белков самим плодом в последние месяцы внутриутробного развития (Gleiss, Rotger, 1951, и др.). При поражении плода гемолитической болезнью уровень альбуминов в сыворотке его крови падает в связи с тем, что снижается протеинообразовательная функция печени женщин.

Уровень α - и β -глобулинов в плаценте женщин, имеющих резус-сенсibilизации, довольно высокий и равен уровню глобулинов в сыворотке крови матерей; у новорожденных этой группы в сыворотке значительно более низкое содержание указанных фракций. Полученные данные соответствуют сообщениям в литературе о том, что крупнодисперсные белки через плаценту не проходят (Е. М. Беркович, 1950; Б. И. Ильин-Какуев и др., 1955, и др.). Уровень α - и β -глобулинов в плаценте иммунизированных женщин, родивших здоровых детей, увеличился по сравнению с уровнем этих фракций в плаценте женщины контрольной группы. Мы предполагаем, что такое увеличение находится в связи с некоторым ростом указанных глобулинов в сыворотке крови женщин. Очевидно, при нормальном состоянии гистохимических структур плаценты происходит «оседание» α - и β -глобулинов в этом органе, что является своего рода защитной реакцией, тем более если предположить возможность миграции антител с β -глобулинами.

В плаценте женщин, дети которых болели более легкими формами гемолитической болезни, уровень α - и β -глобулинов выше, чем в сыворотке рожениц и в плаценте женщины контрольной группы. У самих новорожденных данной группы увеличивается и становится равным материнскому уровень α_1 -глобулинов. Содержание α_2 - и β -фракций остается ниже, чем в сыворотке женщин. Таким образом, происходит некоторое увеличение прони-

цаемости плаценты для α_1 -глобулинов, возможно, вследствие изменения патоморфологических свойств самой плаценты.

В плаценте новорожденных, погибших от гемолитической болезни, уровень α - и β -глобулинов такой же, как и в сыворотке крови рожениц. У новорожденных в сыворотке крови уровень α_1 - и α_2 -глобулинов становится равным уровню этих фракций у рожениц. При постоянно высоком уровне α_2 - и особенно β -глобулинов в сыворотке крови беременных и нормальной плаценте в последней должно было бы задерживаться все большее количество α - и β -глобулинов. При тяжелых формах гемолитической болезни происходят глубокие иммунологические и гистохимические изменения в плаценте (В. А. Шилейко, 1960, 1962; Т. Г. Софиенко, 1964; А. Ф. Яковцова, 1964; Е. Н. Сорокина, 1967, и др.). В результате этого изменяется проницаемость плаценты, а α - и β -глобулины недостаточно задерживаются плацентой и попадают в кровь плода. Что касается γ -глобулинов, то их уровень в плаценте всех групп женщин постоянно высок, однако выражена тенденция к снижению его при гемолитическом поражении плода.

Наши данные о постоянно высоком уровне γ -глобулинов в плаценте не противоречат гипотезе ряда авторов о возможности самостоятельного синтеза их в самой плаценте.

Изложенные данные свидетельствуют о значительных изменениях в белковом составе сыворотки крови изоиммунизированных беременных, новорожденных и тканей плаценты. Таким образом, исследование белкового состава крови у матери и плода в условиях изоиммунизации может явиться ценным дополнительным тестом определения степени изоиммунизации и тяжести поражения плода. А выявленное при гемолитической болезни снижение уровня альбуминов и γ -глобулинов позволяет рекомендовать включение препаратов этих белков в схему лечения гемолитической болезни новорожденных.

У самой большой по численности группы наблюдаемых нами изоиммунизированных женщин (69 человек) беременность закончилась рождением здоровых детей. В этой группе изменения белкового состава сыворотки крови женщин, новорожденных и тканей плаценты были близки к данным контрольной группы и почти не отли-

чались от соответствующих показателей у женщин, не имеющих изоиммунизации. Это обстоятельство дает основание предположить, что лечение женщин, проведенное в клинике, способствовало нормализации белкового обмена. Изменения в составе сывороточных белков крови женщин и новорожденных при высокой степени изоиммунизации, нарушение взаимоотношений с составом плацентарных белков связано, по-видимому, с нарушением функции печени и других органов, участвующих в белковом обмене.

Выяснение этих вопросов требует дальнейшего более глубокого изучения, что побудило нас провести изучение белковых сульфгидрильных групп.

akusher-lib.ru

Содержание сульфгидрильных групп (SH) сывороточного белкового комплекса у иммунизированных женщин, новорожденных и в тканях плаценты

В организме содержатся два типа сульфгидрильных групп: белковые и небелковые. Среди различных функциональных групп белковой молекулы наиболее активными являются сульфгидрильные группы, обладающие высокой реактивной способностью. По данным многих авторов, под влиянием перекиси водорода, ферроцианида они могут легко и обратимо окисляться в дисульфидные более стабильные (S—S) группы.

Белковые сульфгидрильные группы (SH-группы) определяют многочисленные свойства белковой молекулы, играя важную роль в образовании и поддержании трехмерной каталитически активной структуры ее. Дисульфидные группы выполняют в основном статическую функцию, участвуя в поддержании вторичной и третичной структуры белка (Б. И. Гольдштейн, 1955, 1957, 1959; И. Н. Мирончик, 1959; Ю. М. Торчинский, 1963, и др.).

Малейшие структурные изменения в молекуле белка влекут за собой соответствующие нарушения в реактивных свойствах SH-групп (Б. И. Гольдштейн, 1959; Ю. М. Торчинский, 1963). В зависимости от реактивной способности сульфгидрильных групп различают три вида белков: свободные, реагирующие со всеми реактивами на SH-группы; вяло реагирующие, вступающие во взаимодействие только с сильными окислителями (йод, перекись водорода и др.); замаскированные, которые вообще не реагируют с реактивами на SH-группы, но проявляют нормальную реакционную способность после денатурации белка. Участие белковых сульфгидрильных групп в физиологических процессах обусловлено их специфическими химическими свойствами, структурой белка, в состав которого они входят, способностью этой молекулы подвергаться определенным изменениям под влиянием

специфических реагентов, локализацией SH-групп в молекуле белка. Этот вывод важен для расшифровки роли SH-групп в ферментном катализе. Как известно, большинство химических реакций, непрерывно происходящих в живом организме, протекает в присутствии ферментов.

В настоящее время насчитывается свыше 100 так называемых тиоловых ферментов, активность которых в значительной степени определяется наличием в их молекуле сульфгидрильных групп (X. С. Коштыяц, 1951; Т. М. Турпаев, С. Н. Нистратова, 1959; Ю. М. Торчинский, 1963, и др.).

Исследования последних лет показали, что SH-группы выполняют в ферментах различные функции: играют непосредственно каталитическую роль, участвуя в образовании промежуточных соединений в ходе катализируемых ферментом реакций: образуют связи между ферментом и субстратами или КО-факторами, в поддержании каталитической макромолекулярной структуры ферментов.

Таким образом, на основании многочисленных данных литературы можно сделать вывод о значительной роли сульфгидрильных групп в действии ряда ферментов, важных для жизнедеятельности организма.

Многие физиологические процессы в организме протекают с участием сульфгидрильных групп. Так, М. Л. Беленький, В. И. Розенгард (1949) и другие авторы обнаружили антитоксическое действие сульфгидрильных групп при отравлении люизитом.

По данным Г. П. Гельбахиани (1964), сульфгидрильные группы имеют определенное значение в старении организма.

Таким образом, сульфгидрильные и дисульфидные группы играют важную роль в многочисленных физиологических процессах, и не случайно поэтому в последние годы так возрос интерес биологов и клиницистов к изучению этих важных функциональных групп белковой молекулы.

Высокая реакционная способность SH- и SS-групп, как отмечалось, лежит в основе изменений их содержания в белковом сывороточном комплексе под влиянием различных физических, химических и биологических факторов и наблюдается при различных патологических состояниях. Одной из важнейших задач клиники и экс-

периментальной патологии являются изучение патогенеза и разработка различных методов лечения того или иного заболевания. Известно, что при различных заболеваниях в белках сыворотки крови изменяется содержание ряда функциональных групп, определяющих как ферментативные, так и другие не менее важные свойства различных белков. Особенно подвержены этим изменениям наиболее реакционно-способные функциональные группы белковой молекулы — свободные сульфгидрильные группы.

В литературе приводятся многочисленные данные об изменении этих групп в белковом сывороточном комплексе при различных физиологических и патологических состояниях. И. Л. Пшетаковский (1959), изучая содержание белковых свободных сульфгидрильных групп у больных ревматизмом, показал, что уровень SH-групп закономерно отражает тяжесть патологического процесса.

В комплекс клинического и лабораторного обследования больного ревматизмом автор рекомендует вводить определение SH-групп сыворотки крови, что может помочь постановке диагноза в неясных случаях, а также при скрыто протекающем ревматическом процессе. И. Т. Шевченко, Н. М. Романюк (1959) проводили количественное определение сульфгидрильных групп в сыворотке крови больных со злокачественными новообразованиями. Авторы отмечают повышение сульфгидрильных групп в послеоперационном периоде у таких больных (после радикальной операции). В случаях появления рецидивов и метастазов количество SH-групп в сыворотке крови снижается. С. С. Касабян (1960) проводил гистохимические исследования миокарда в 85 случаях, касающихся органических заболеваний сердца в фазе компенсации. Автором установлено снижение уровня SH-групп в мышце сердца.

В литературе имеются также сообщения, касающиеся изменения уровня сульфгидрильных групп в сыворотке крови здоровых детей и страдающих различными заболеваниями. И. М. Воронцов (1965), Л. Г. Квасная и И. М. Воронцов (1966) исследовали содержание сульфгидрильных групп в сыворотке крови здоровых детей различных возрастных групп. Они пользовались методом амперометрического титрования по Кольтгоффу и Гаррису. Особенностью метода было применение счет-

веренного, вращающегося платинового электрода и триоксиметиламинометанового буфера с рН 7,4. Определяли сульфгидрильные группы в сыворотке пуповинной крови недоношенных детей, здоровых поворожденных и детей в возрасте 1—6 месяцев, $\frac{1}{2}$ —1 года и старше. Установлено, что у недоношенных содержание SH-групп 38 мкмоль на 100 мл сыворотки и выявлена тенденция к парастанию уровня сульфгидрильных групп в сыворотке крови с возрастом у ребенка. И. М. Воронцов в течение 1962—1963 гг. изучал содержание сульфгидрильных групп в сыворотках крови у 350 детей с самой различной патологией: с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, печени, желчного пузыря и других органов. Эти исследования выявили снижение уровня сульфгидрильных групп при ряде патологических состояний. Автор отмечает высокую клиническую ценность данного теста и считает целесообразным проводить определение сульфгидрильных групп сыворотки крови при клиническом обследовании больных. М. И. Руднев, Г. Д. Задорожная, А. Н. Рогова (1966), учитывая важную роль последа в различных биологических процессах беременности, изучали содержание и топографию SH-групп в ткани плаценты при нормально протекающей беременности и при поздних токсикозах. Для исследования применялся гистохимический метод, предложенный Барнеттом и Зелигманом. В плаценте женщины с нормально протекающей беременностью и родами максимальное окрашивание наблюдалось в цитоплазме клеток трофобласта. Такое же количество SH-групп содержат децидуальные клетки. Мезенхима ворсин окрашена бледно, что свидетельствует о незначительном количестве в ней SH-групп. Сравнительная оценка содержания сульфгидрильных групп в кусочках, взятых из различных участков плаценты, показала, что количество SH-групп уменьшается во всех тканевых элементах по мере увеличения расстояния от места прикрепления сосудов пуповины.

При токсикозах второй половины беременности SH-группы также определяются во всех тканевых элементах, но содержание их значительно снижено. В дегенеративно измененных и склерозированных ворсинах гистохимически совершенно не определяются сульфгидрильные группы. Следовательно, проведенные гистохимические исследования плаценты позволили авторам выявить при поздних токсикозах беременности снижение

уровня сульфгидрильных групп, что свидетельствует о нарушении, по их мнению, основных процессов обмена веществ в изучаемом органе.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что проблема количественных и качественных изменений белков сыворотки крови при различных патологических состояниях в настоящее время привлекает внимание не только биохимиков, но и клиницистов. Интерес к этому направлению белковой химии обусловлен важной ролью белков сыворотки крови в регуляции процессов обмена белков, жиров, углеводов и многих других сложных соединений.

Большое значение в процессах жизнедеятельности организма придается белкам, содержащим в числе других и такие активные группы, как тиоловые (сульфгидрильные и дисульфидные). В литературе имеются лишь единичные данные об уровне SH-групп во время беременности, между тем комплексное изучение белковых сульфгидрильных групп сыворотки беременных, их поворожденных и содержащихся в тканях плаценты имело бы большое значение для решения ряда вопросов, относящихся к взаимоотношению организмов матери и плода при изоммунизации и других патологических состояниях. Работ, проведенных в таком аспекте при изоммунизации к резус-фактору, в отечественной и зарубежной литературе мы не встретили. Это побудило нас пачать исследования именно в таком направлении. Изучение белковых сульфгидрильных групп сыворотки крови изоммунизированных беременных, поворожденных и тканевых сульфгидрильных групп плаценты позволило бы судить: 1) о состоянии окислительно-восстановительных процессов в организме изосенсибилизированных к резус-фактору беременных; 2) об изменении качественной характеристики сывороточных и тканевых белков в условиях изосенсибилизации. Нас интересовало также, можно ли, изучая изменения уровня SH-групп, косвенно судить о степени изоммунизации при беременности или о тяжести поражения плода гемолитической болезнью и об эффективности проводимого лечения. С этой целью проводилось определение уровня свободных сульфгидрильных групп сывороточного белкового комплекса у беременных по триместрам: у рожениц, родильниц и поворожденных. Кровь для исследования брали из локтевой вены у женщин и из сосудов пуповины у поворожден-

ных. Определение проводили методом амперометрического титрования, предложенным Колтофым и Харисом (1946).

В последние годы физико-химические методы количественного определения различных биологических субстанций, содержащихся в тканях и жидкостях в чрезвычайно малых количествах, находят все более широкое применение в медицине. Одним из таких методов является амперометрическое титрование, представляющее собой разновидность полярографического анализа, основанного на изучении электрохимических процессов (окисление и восстановление), протекающих в электролизере между двумя электродами: поляризующимся индикаторным — катодом и неполяризующимся электродом сравнения — анодом. В качестве катода обычно применяют ртутные капельные или твердые вращающиеся электроды. Нами был использован платиновый вращающийся электрод. Анодом может служить слой металлической ртути на дне электролизера, он может быть также выносным.

В настоящем исследовании в качестве титранта применялся 0,001% раствор двуххлористой ртути (HgCl_2). Для сохранения постоянства потенциала анода и создания оптимальной электропроводности раствора в электролизер вводят индифферентные дополнительные электролиты, называемые фонами. Такими фонами при титровании органических веществ являются различные буферные растворы (фосфатный, аммиачный, борный, ацетатный и др.). Нами применялся фосфатный буфер (рН 7,34), содержащий 0,05 мл хлористого калия. Буфера брали 30 мл, а исследуемой сыворотки 0,5 мл.

Принцип амперометрического титрования основан на измерении силы тока, проходящего через электролизер. Сила тока зависит от объема израсходованного на титрование раствора сулемы, серебра или нитрата серебра. Этот метод был использован и для количественного определения сульфгидрильных групп в плацентах. Предварительная подготовка ткани заключалась в следующем: три кусочка ткани плаценты, взятых из различных участков (общий вес 3 г), отмывали от крови в физиологическом растворе в течение 5 минут, затем высушивали фильтровальной бумагой и гомогенизировали в микроизмельчителе тканей в течение 15—20 минут при постоянном охлаждении на льду. Навеску гомогената (300 мг)

растирали в фарфоровой ступке с химическим песком и 0,5 мл физиологического раствора, отбирали 1 г полученного гомогената и титровали в 30 мл фосфатного буфера с рН 7,46. Расчет проводили в микромолях на 100 мг ткани. В плацентах проводили также качественное определение сульфгидрильных групп гистохимически по методу Яковлева и Нистратовой. Анализ полученных данных проведен с учетом исхода беременности для плода: ребенок здоров или болен гемолитической болезнью.

Сульфгидрильные группы определяли не только у изоиммунизированных женщин, но и у неизоиммунизированных женщин с наличием резус-фактора в крови, с нормальным течением беременности и родов, которые служили контрольной группой. У них изучали и фракционный состав сывороточных белков методом зонального электрофореза по Гурвичу.

Группа изоиммунизированных беременных состояла из 21 женщины, родивших здоровых детей.

Определяли уровень сульфгидрильных групп сывороточного белкового комплекса во время беременности (по триместрам) у изоиммунизированных к резус-фактору женщин, родивших здоровых детей (табл. 2).

Таблица 2

Показатели (в микромолях на 100 мл сыворотки) сульфгидрильных групп у изоиммунизированных женщин, родивших здоровых детей

Статистический показатель	I триместр (от 1 до 3 месяцев)	II триместр (от 4 до 6 месяцев)	III триместр (от 7 до 9 месяцев)	Во время родов	В послеродовом периоде
X	27	28	31,85	33,06	33,56
$\pm S$	4,215	4,780	3,959	6,206	5,983
$\pm S_x$	1,333	1,234	0,761	1,462	1,700
t	$t_{1,2}=0,290$	—	$t_{1,3}=3,25$	$t_{1,4}=3,06$	$t_{1,5}=4,4$
P	$P>0,10$	—	$P<0,002$	$P<0,05$	$P<0,001$

Из табл. 2 следует, что количество сульфгидрильных групп в начале беременности составляет 27 мкмоль, в последующие месяцы имеется тенденция к повышению их количества. Уровень SH-групп в конце беременности (в 7—9 месяцев) составляет в среднем 31,85 мкмоль, что значительно отличается от показателей в первом триместре в сторону превышения. В родах количество

сульфгидрильных групп продолжает нарастать, составляя в среднем 33,06 мкмоль. Что касается послеродового периода (на 7—8-е сутки после родов), то в отличие от женщин с резус-положительным типом крови уровень SH-групп у резус-сенсibilизированных не только не возвращается к исходному уровню (27 мкмоль), но и продолжает нарастать (36,56 мкмоль). У 14 новорожденных этих женщин определены в сывороточном белковом комплексе сульфгидрильные группы. Дети родились в удовлетворительном состоянии, без признаков асфиксии и гемолитической болезни. Все новорожденные имели резус-положительный тип крови. По групповой принадлежности они подразделялись следующим образом: группа крови 0(I) — у 6, A(II) — у 5, B(III) — у 3. Определение сульфгидрильных групп показало, что средний уровень последних составляет 29,28 мкмоль, что намного ниже, чем у новорожденных контрольной группы (34,07), а также достоверно отличается от такового у матерей в сторону уменьшения. Содержание сульфгидрильных групп в плаценте составляет в среднем 0,207 мкмоль, что ниже, чем в плаценте контрольной группы. Эти различия статистически достоверны (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительные данные уровня сульфгидрильных групп сывороток крови новорожденных, плаценты резус-отрицательных изоиммунизированных женщин и контрольной группы

Статистический показатель	Группа изоиммунизированных		Контрольная группа	
	новорожденные	плацента	новорожденные	плацента
X	29,28	0,207	34,07	0,275
±S	6,671	0,055	4,607	0,038
±Sx	1,782	0,015	0,886	0,008
t	$t_{3,5}=2,68$	—	—	$t_{2,4}=4,28$
P	$P<0,01$	—	—	$P<0,001$

Таковы данные исследования сульфгидрильных групп у изоиммунизированных женщин, родивших здоровых детей. Они свидетельствуют о том, что, несмотря на благоприятный исход беременности для плода, уровень сульфгидрильных групп отличается от такового у жен-

щин с наличием резус-фактора в крови. Наблюдаемую динамику изменений SH-групп мы считаем благоприятной. Очевидно, она вызвана мобилизацией защитных иммунобиологических сил организма матери. Следовательно, нарастание сульфгидрильных групп во время беременности при резус-конфликте может быть благоприятным прогностическим признаком для внутриутробного плода.

Иные данные были получены при определении сульфгидрильных групп у беременных, родивших детей с гемолитической болезнью, а также у этих новорожденных и в тканях плаценты. Под нашим наблюдением находилось 29 женщин этой группы.

Уровень сульфгидрильных групп в течение беременности у них имеет тенденцию к снижению, уменьшаясь во втором триместре до 25,27 мкмоль (с 27,50 мкмоль в первом триместре). К концу беременности содержание SH-групп повышается до 27,67 мкмоль, т. е. достигает исходного уровня. В родах их количество продолжает несколько нарастать (28,86 мкмоль), оставаясь в среднем на таком же уровне и в послеродовом периоде. Обработанные статистические данные приведены в табл. 4.

Таблица 4

Показатели сульфгидрильных групп у изоиммунизированных женщин, родивших детей с гемолитической болезнью

Статистический показатель	Сроки беременности по триместрам			В родах	В послеродовом периоде
	первый	второй	третий		
X	27,50	25,27	27,67	28,86	28,75
$\pm S$	3,371	4,688	4,390	4,063	5,566
$\pm Sx$	0,973	1,104	0,829	0,866	1,136
$t_{1,2}$	$t_{1,2}=1,41$		$t_{1,3}=0,120$	$t_{1,2}=0,91$	$t_{1,3}=0,92$
P	$P=0,1$		$P=0,1$	$P=0,1$	$P=0,1$

Таким образом, у этих женщин в течение беременности содержание сульфгидрильных групп остается примерно одинаковым.

При сравнении полученных данных с результатами исследований, проведенных в группе изоиммунизированных к резус-фактору женщин, родивших здоровых детей, оказалось, что количество сульфгидрильных групп в на-

чале беременности одинаково в обеих группах. В дальнейшем в отличие от женщин, родивших здоровых детей, у которых уровень SH-групп нарастает, у женщин, родивших детей с гемолитической болезнью, количество SH-групп имеет тенденцию к снижению. По сравнению с контрольной группой уровень SH-групп значительно снижен. Наиболее выраженные изменения во фракционном составе сывороточных белков отмечаются в последнем триместре, когда значительно снижены по сравнению с контрольной группой альбумины и повышено количество β - и γ -глобулинов.

Такое значительное снижение SH-групп в сочетании с изменениями фракционного состава белков сыворотки свидетельствует не только о количественных, но и о качественных изменениях сывороточных белков, что, по современным воззрениям, указывает на изменение макроструктуры белковой молекулы.

Изменение уровня сульфгидрильных групп, найденное в сыворотке крови беременных женщин, свидетельствует о каких-то нарушениях в ее организме, что может отразиться на состоянии внутриутробного плода и новорожденного. Уровень сульфгидрильных групп изучен в сыворотке 23 новорожденных этой группы и в ткани 23 плацент.

Таблица 5

Сравнительные данные о содержании сульфгидрильных групп белкового сывороточного комплекса у новорожденных, больных гемолитической болезнью, и у матерей

Статистический показатель	Новорожденные	Роженицы
X	15,43	28,86
$\pm S$	4,746	4,063
$\pm Sx$	0,989	0,866
α	$\alpha_{1,2}=10,1$	—
P	P=0,001	—

Исследование уровня сульфгидрильных групп у этих новорожденных мы проводили так же, как и в предыдущей группе, в сопоставлении с их содержанием в сыворотке крови матери и в ткани плаценты. Полученные результаты приведены в табл. 5.

Как и в предыдущих группах, содержание сульфгидрильных групп в сыворотке крови новорожденных значительно меньше, чем у матерей. Эта разница статистически достоверна.

Уровень SH-групп у больных детей и в плаценте также значительно ниже, чем у здоровых новорожденных и в плаценте изоиммунизированных резус-отрицательных женщин (табл. 6).

Таблица 6

Содержание сульфгидрильных групп в сывороточном белковом комплексе у больных и здоровых новорожденных, рожденных от изоиммунизированных женщин, а также в плаценте

Статистический показатель	Группа изоиммунизированных женщин, родивших больных детей		Группа изоиммунизированных женщин, родивших здоровых детей	
	новорожденные	плацента	новорожденные	плацента
X	15,43	0,106	29,28	0,207
±S	4,746	0,041	6,671	0,055
+Sx	0,989	0,008	1,782	0,015
α	α _{1,3} =6,8	—	—	α _{3,4} =5,9
P	P=0,001	—	—	P=0,001

Содержание сульфгидрильных групп у больных новорожденных очень низкое. В плаценте количество SH-групп также снижено, особенно при летальном исходе гемолитической болезни. Эти данные подтверждаются и результатами гистохимического исследования плаценты. Очевидно, такое значительное снижение уровня свободных сульфгидрильных групп в сыворотке крови женщин с изоантигенной несовместимостью, родивших детей, перенесших гемолитическую болезнь, нельзя объяснить какой-то одной причиной и рассматривать вне связи с изменением сывороточных белков. Следует учитывать то обстоятельство, что при изоантигенной несовместимости страдает функция печени, которой принадлежит основная белковообразовательная роль. Можно полагать, что у женщин с иммунологической несовместимостью к резус-фактору изменяется синтез белков сыворотки в печени, в результате чего в сыворотке крови появляются белки, которые по своим электрофоретическим свойствам еще сходны с нормальными сывороточными белками, но уже качественно отличаются от них, в частности, изме-

няются их иммунобиологические свойства. Этим можно объяснить, что при неизменяемости фракционного состава белков в первых двух триместрах беременности у изоиммунизированных женщин отмечается низкий уровень SH-групп.

Изменение содержания SH-групп, наблюдающееся в тяжелых случаях иммунизации, свидетельствует о нарушении окислительно-восстановительных процессов, в которых сульфгидрильные группы играют важную роль.

Проведенные исследования позволяют рекомендовать определение уровня свободных SH-групп белков сыворотки крови в динамике у изоиммунизированных женщин как ценный дополнительный тест определения степени сенсибилизации, имеющий и прогностическое значение для плода.

akusher-lib.ru

Некоторые стороны обмена полисахаридных комплексов при изоантигенной несовместимости крови матери и плода по резус-фактору

Известно, что мукополисахариды или гликопротеиды, являются сложными, высокомолекулярными углеводно-белковыми соединениями, которые принимают активное участие в обменных процессах организма. Эти соединения широко распространены в природе, входят в состав различных тканевых белков и жидкостей, являются постоянными составными частями основного вещества соединительной ткани и играют важную роль во многих биологических процессах. Некоторые биологически активные вещества, разнообразные по своим биологическим функциям, по своему строению являются типичным комплексом полисахаридов с белками (муко- или гликопротеидами). К ним относятся гормоны (тиреотропный, лютеинизирующий, фолликулярный), ферменты, а также такие плазматические белки, как протромбин, фибриноген, гаптоглобин, специфические вещества группы крови и вещества, обладающие коронаросуживающим действием (А. И. Кузин и др., 1947; С. М. Бычков, 1950, 1957, 1960, 1963; А. А. Дубинский, 1962; Spiro, 1963; Stacey, Barker, 1965, и др.). Указанные полисахаридные комплексы обладают антигенными свойствами, причем специфичность предопределяется природой входящего в них специфического полисахарида (А. И. Кузин и др., 1947).

Вопросы терминологии и классификации высокомолекулярных углеводно-белковых комплексов окончательно не выяснены. Наиболее распространенной является классификация Мауег и С. М. Бычкова, которые различают три группы веществ: гликопротеиды, мукопротеиды и мукополисахариды. По свойствам углеводного компонента, согласно этой классификации, мукополисахариды делятся на нейтральные и кислые. Последние содержат

гексозамин и глюкуроновую кислоту; нейтральные кислоты содержат гексозамин и различные гексозы, но не имеют в своем составе глюкуроновых или каких-либо других кислот. Гликопротеиды, по Мейеру, характеризуются наличием содержания гексозамина в белково-углеводном комплексе, не превышающем 4%, и лишь этим отличаются от мукопротеидов, содержащих гексозамин в количестве, большем, чем 4% и находятся в прочной связи с пептидом. В углеводную часть мукопротеидов наряду с гексозамином входят высокополимерные полисахариды — несulfатированные кислые (гиалуроновая кислота и хондроитин) и sulfатированные кислые (хондроитинсульфаты, кератосulfаты и гепарин), которые обуславливают резко выраженную кислотность мукопротеидов. Они являются важной составной частью основного вещества соединительной ткани и определяют физиологические особенности основной субстанции (Г. В. Орловская, 1956; С. М. Бычков, 1963; Gersch, Catchpole, 1960, и др.), принимая участие в регуляции процессов изоионии и изотонии, диффузии и проницаемости. Им принадлежит важная роль в осуществлении пластической и защитной функции соединительной ткани, связанной с явлениями иммунитета. Многие из мукопротеидов обладают специфическими физиологическими свойствами — гормоны, ферменты и др., а также играют существенную роль в процессах взаимодействия организма с инфекционными агентами бактериальной и вирусной природы (С. М. Бычков, 1961).

Применение метода меченых атомов (изотопы S^{35} и S^{34}) позволило установить, что синтез глюкозамина и уроновых кислот происходит в печени из глюкозы и ее производных (Spiro, 1959, и др.).

Тканевые мукополисахариды, входящие в состав соединительной ткани, Pears (1962) разделяет на нейтральные и кислые. Особенно большое значение в физиологии и патологии соединительной ткани придается кислым мукополисахаридам. Кислые мукополисахариды в значительной мере определяют биологические, биохимические и физиологические особенности этого вещества (С. М. Бычков, 1963; А. А. Тустановский, 1964; Ф. Б. Штрауб, 1965; Gersch, Catchpole, 1960, и др.). В тканях кислые и нейтральные мукополисахариды находятся в виде белковых компонентов. Повышение содержания кислых полисахаридов в соединительной тка-

ни определяет своеобразное течение в ней реактивных процессов (А. И. Струков, 1958, 1962).

Вопрос о взаимоотношениях соединительной ткани и сывороточных гликопротеидов является спорным. Большинство исследователей считают, что причиной увеличения концентрации сывороточных гликопротеидов являются деструктивные процессы в соединительной ткани, при которых освобождаются деполимеризованные мукополисахариды. Последние становятся растворимыми и попадают в общий круг кровообращения, где они связываются с различными белковыми фракциями. Такое представление обосновано многочисленными наблюдениями, указывающими на связь между повышением содержания гликопротеидов в сыворотке крови со степенью воспалительных изменений в тканях, а также экспериментальными данными, согласно которым введение ферментов, разрушающих соединительную ткань, действительно, влечет за собой повышение уровня гликопротеидов крови (Gersch, Catchpole, 1949; Romani, 1956; Anderson et al., 1963, и др.). Имеются и другие мнения. Так, Gottshalk (1958) установил, что качественный состав гликопротеидов сыворотки отличен от мукопротеидового комплекса соединительной ткани.

Некоторые авторы считают, что гликопротеиды синтезируются в печени. Согласно данным Э. Г. Ларского (1961), А. А. Тустановского и Ф. С. Баранова (1964) и др., понижение концентрации углеводосодержащих белков сыворотки крови может быть вызвано рядом заболеваний печени, гепатэктомией и токсическими поражениями в эксперименте.

Существует мнение, что увеличение при ряде патологических состояний уровня гликопротеидов может рассматриваться как следствие двух процессов. Первый из них — увеличение синтеза в печени гликопротеидов и поступление их в кровь, второй — деполимеризация вещества соединительной ткани с переходом в кровь продуктов с более низким молекулярным весом, содержащих сиаловую кислоту. Таким образом, вопрос о взаимоотношениях гликопротеидов сыворотки крови и тканевых мукополисахаридов остается до сих пор недостаточно выясненным и требует своего разрешения.

Большинство методов для изучения полисахаридных комплексов сыворотки крови основано на определении их углеводного компонента, сиаловой кислоты, гексоз,

гексозамина и т. д. Для этого применяются различные цветные реакции. Одной из них является проба с дифениламиновым реактивом. Затем эта методика была использована многими авторами для суждения об активности ревматического процесса и оценки эффективности лечения, а также при ряде других заболеваний и получила широкое распространение в клинике при различных заболеваниях как в нашей стране, так и за рубежом.

Исследования Э. Г. Ларского (1960) показали, что вещества, дающие дифениламиную реакцию, относятся к гликопротеидам, причем цветное (фиолетовое) окрашивание обуславливается присутствием сиаловой кислоты, входящей в состав сывороточных гликопротеидов. Определение интенсивности фиолетового окрашивания после кислотного гидролиза сыворотки и добавления к ней дифениламинового реактива позволяет судить о количественном содержании полисахаридных комплексов.

В 1936 г. Bliks было выделено из муцина слюнной железы быка кристаллическое вещество углеводного характера, которое впоследствии было названо сиаловой кислотой, являющейся производной нейраминовой кислоты (С. М. Бычков, 1960; И. В. Цветкова, 1961). Сиаловая кислота широко распространена в природе, является составной частью большинства сывороточных глико- и мукополисахаридов в виде N-ацетильного, N,O-диацетильного и некоторых других производных нейраминовой кислоты. Сиаловые кислоты, являясь конечными звеньями протетических групп мукополисахаридов, мукопротеидов и гликопротеидов, придают им особое свойство. Именно эти вещества подвергаются влиянию различных факторов, в том числе вирусов и бактериальных ферментов. Они способны связывать вирусы, подавлять агглютинацию эритроцитов, вызываемую вирусами, повышать устойчивость мукопротеидов и гликопротеидов к действию протеолитических ферментов (С. М. Бычков, 1960; С. Л. Розенфельд, 1962). Сиаловые кислоты содержатся в большинстве эпителиальных слизей, овомукоиде, тиреоглобулине, обнаружены в моче, плазме крови, входят в состав углеводосодержащих белков, основного вещества соединительной ткани. Исследования Hess с сотрудниками показали, что при удалении из белкового фильтрата сиаловой кислоты окрашивания не происходит. На этом основании было высказано предположение, что положительную реакцию обуславливает сиаловая

кислота, выделенная из мукопротеидов при гидролизе. В литературе указанная реакция получила название пробы Гесса.

Аналогичную цветную реакцию на гликопротеиды в сыворотке крови — голубое окрашивание — дает реакция с молибденокислым аммонием, предложенная С. Я. Штейнбергом и Я. Н. Доценко (1962).

У здоровых людей содержание мукополисахаридов и гликопротеидов в сыворотке крови характеризуется определенным постоянством, в то же время они очень чувствительно реагируют количественными сдвигами на любые патологические процессы. Большим количеством исследований доказывается диагностическая и прогностическая ценность определения мукополисахаридов при различных заболеваниях: бластоматозных процессах, воспалительных опухолях женской половой сферы, туберкулезе, ревматизме, коллагенозах, инфекционных заболеваниях (А. И. Нестеров, Я. И. Сигидин, 1961; А. И. Струков, У. Г. Бегларян, 1963; А. Ц. Анасашвили, 1963, 1968; Catchpole, 1950; Bollet, 1957, 1959; Alexandrescu et al., 1960, и др.).

Изучению гликопротеидов в сыворотке крови беременных и их детей посвящены немногочисленные работы. Так, Р. З. Зайчик (1965), Л. Г. Сотникова (1964), Mansfield, Shetlar (1963), Starzewski с соавторами (1963) изучали содержание гликопротеидов в сыворотке женщин при физиологической беременности и при поздних токсикозах беременности и обнаружили, что количество мукополисахаридов увеличивается с беременностью.

Авторы полагают, что увеличение мукополисахаридов в сыворотке крови в поздние сроки беременности связано с ростом плода и плаценты. Однако в крови плода не отмечено чрезмерного увеличения мукополисахаридов. Установлена также связь между уровнем мукополисахаридов и состоянием эндокринной системы.

Выявлено, что у молодых самок крыс содержание в крови мукополисахаридов значительно ниже, чем у взрослых. Это согласуется с известными фактами повышения обмена веществ во время беременности, усиления функции щитовидной железы, надпочечников, гипофиза. Следует считать, что в течение беременности наступает также перестройка мезенхимальной ткани, что ведет к значительному повышению содержания мукополисахаридов в сыворотке крови.

Ряд иностранных авторов изучали содержание гликопротеидов в сыворотке крови новорожденных и их матерей. Авторы указывали на низкий уровень содержания гликопротеидов в сыворотке крови пупочного канатика по сравнению с содержанием их в сыворотке крови матери (De Sario, 1957; Tapia, Toscano, 1963; Jaklinski et al., 1966). Они высказывают мнение, что низкое содержание гликопротеидов в сыворотке новорожденных объясняется функциональной недостаточностью печени.

Различие в содержании сиаловой кислоты в крови матери и плода установили Dobryszyska, Woyton (1966). Авторы высказывают предположение, что высокому содержанию сиаловой кислоты и гликопротеидов в сыворотке крови матери соответствует низкая концентрация в крови новорожденных, которую можно объяснить активной ролью плаценты, избирательно пропускающей компоненты крови, или ограниченным синтезом сиаловой кислоты и гликопротеидов в организме новорожденного вследствие функциональной недостаточности его печени.

Таким образом, данные литературы, касающейся вопроса содержания мукополисахаридов в сыворотке крови матери и новорожденных при нормальном и патологическом течении беременности, довольно немногочисленны. Работ, посвященных этому вопросу в условиях иммунизации, в доступной отечественной и зарубежной литературе мы не нашли. При рассмотрении разных сторон взаимоотношений между организмами матери и плода, их взаимосвязи и взаиморегуляции большое значение уделяется изучению плаценты как связывающего звена в сложной биологической системе мать—плод.

Плацента, как известно, является органом, через который организм матери может воздействовать на организм плода, и последний в свою очередь может влиять на организм матери. Этим объясняется интерес ряда исследователей (М. Я. Субботин, В. В. Виноградов, 1960; В. И. Кытманова, 1962; А. Я. Сульдин, 1964; А. Ф. Яковцова, 1964; В. И. Ющук, 1966, и др.) к изучению плаценты, в частности определение содержания в ней мукополисахаридов, количественное и качественное их изменения, участие в комплексе всех многообразных процессов, протекающих в плацентарной ткани.

По данным большинства исследователей, при изоантитенной несовместимости крови матери и плода в плаценте происходят значительные морфологические и гис-

тохимические изменения (А. А. Черняк, Т. С. Рабцевич, 1959; В. М. Фалугина, 1960; Т. Г. Софиенко и др., 1964; А. Ф. Яковцова, 1964; В. А. Шилейко, 1965, и др.). Авторы выявили накопление высокополимерных кислых мукополисахаридов, которые в силу своих химических и физических свойств резко затрудняют условия обмена между организмом матери и плода.

Работ, где бы изучались изменения полисахаридных комплексов в сыворотке крови беременных, новорожденных и в плаценте при изоиммунизации к резус-фактору, в доступной литературе встретить не удалось. В связи с этим мы сочли целесообразным изучить некоторые стороны углеводно-белкового обмена между организмами матери и плода в условиях изоиммунизации.

Для определения углеводно-белковых комплексов и продуктов их распада предложены различные тесты. Выявить суммарное количество мукополисахаридов в сыворотке крови позволяют дифениламиновая реакция (ДФА), реакция с молибденовокислым аммонием (МКА) и реакция на сиаловую кислоту.

Для определения дифениламиновой реакции мы использовали метод Abala, для определения реакции с молибденовокислым аммонием — метод Штейнберга и Доценко (1962); для определения сиаловой кислоты — метод Гесса.

Тканевые мукополисахариды изучены в 65 плацентах: биохимическим методом — в 49, морфо-гистохимическим — в 16. Содержание мукополисахаридов в тканях плацент изучено биохимически по методу Доценко (1962) и гистохимически с использованием ряда комплексных реакций: ШИК-реакция с периодной кислотой, метод Хейла, комбинированная ШИК-реакция + Хейл-реакция. Гистоэнзиматический контроль производили, используя тестикулярную гиалуронидазу и амилазу слюны, а также ацетилирование и метилирование.

Кровь для исследования мукополисахаридов брали у беременных из вены в локтевом сгибе, у новорожденных — из сосудов пуповины. Полученные данные выражаются в единицах оптической плотности (ед.оп.пл.), статистически обрабатываются и являются достоверными.

Содержание мукополисахаридов в сыворотке крови беременных изучали по триместрам беременности (первый триместр — до 17 недель, второй триместр — 17—28 недель, третий триместр — 29—30 недель).

Под нашим наблюдением находились 102 женщины с различными сроками беременности, из них 41 — с резус-положительным фактором крови; беременность и роды у этих женщин протекали нормально (контрольная группа), 61 — с отсутствием резус-фактора в крови, иммунизированные к резус-фактору плода. Из 41 женщины контрольной группы настоящая беременность первой была у 25; повторная — у остальных; акушерский анамнез не отягощен. В анализах крови, мочи отклонений от нормы нет. Реакции на токсоплазмоз, листериоз, реакция Вассермана отрицательны. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Артериальное давление у всех женщин было в пределах нормы. Настоящая беременность протекала у всех без осложнений.

Из 61 изоиммунизированной женщины 8 первобеременных и 53 — повторобеременных. У всех повторобеременных акушерский анамнез был отягощен (искусственные и самопроизвольные аборты, преждевременные роды, мертворождения, гемолитическая болезнь новорожденных).

На протяжении беременности титр антител у изоиммунизированных женщин колебался от 1:2 до 1:128.

Беременность у большинства женщин протекала с тем или иным осложнением (токсикоз беременности, угрожающий аборт). У 42 женщин роды наступили в срок, у 5 — были преждевременными; 14 женщинам проведено преждевременное родоразрешение в сроки 34—38 недель, в основном в связи с отягощенным акушерским анамнезом.

Исход настоящей беременности для плода значительно благоприятнее у этих женщин по сравнению с предыдущими родами, и перинатальная смертность снизилась в 2 раза по сравнению с исходами прошлых родов. Снижение перинатальной смертности можно объяснить тем, что большинство наблюдаемых женщин лечились во время настоящей беременности: 39 женщин получили 1—3 курса лечения новокаином, бромом, глюкозой, поливитаминами.

При исследовании полисахаридных комплексов в сыворотке крови беременных контрольной группы оказалось, что содержание мукополисахаридов изменяется с увеличением срока беременности. Так, содержание мукополисахаридов в сыворотке крови беременных этой группы составило: по данным реакции с молибденовокислым

аммонием в первом триместре $0,650 \pm 0,011$ ед.оп.пл., во втором триместре $0,669 \pm 0,020$ ед.оп.пл., в третьем триместре $0,707 \pm 0,006$ ед.оп.пл., в родах $0,779$ ед.оп.пл. По данным дифениламиновой реакции: в первом триместре $0,259 \pm 0,008$ ед.оп.пл., во втором триместре $0,294 \pm 0,007$ ед.оп.пл., в третьем триместре $0,322 \pm 0,004$ ед.оп.пл., в родах $0,350$ ед.оп.пл. Сиаловая кислота: в первом триместре $0,201 \pm 0,009$ ед.оп.пл., во втором триместре $0,258 \pm 0,010$ ед.оп.пл., в третьем триместре $0,285 \pm 0,010$ ед.оп.пл., в родах $0,307 \pm 0,012$ ед.оп.пл.

Как видно, содержание мукополисахаридов в сыворотке крови у женщины с нормально протекающей беременностью, по данным всех трех реакций, изменяется с увеличением срока беременности и наивысшей концентрации достигает у рожениц. После родов содержание мукополисахаридов в сыворотке крови у женщины парастает и по сравнению с показателями в третьем триместре достигает максимума. Так, на 7-е сутки после родов они составили: в постановке реакции с молибденовокислым аммонием (МКА) — $0,906 \pm 0,029$ ед.оп.пл., дефиниламиновой реакцией (ДФА) — $0,385 \pm 0,013$ ед.оп.пл., сиаловой кислотой — $0,372 \pm 0,008$ ед.оп.пл.

Полученные нами данные согласуются с данными Л. П. Сотниковой (1964), Р. З. Зайчик, (1965), Starzewski с соавторами (1963), Mansfield, Shetlar (1963). Что касается содержания мукополисахаридов в сыворотке крови новорожденных контрольной группы, то по данным реакции с МКА оно составило $0,440 \pm 0,017$ ед.оп.пл.; по данным ДФА реакции — $0,216 \pm 0,008$ ед.оп.пл.; по данным пробы на сиаловую кислоту — $0,179 \pm 0,011$ ед.оп.пл.

При сравнении этих показателей с данными рожениц выявлено достоверное уменьшение концентрации мукополисахаридов в сыворотке крови поворожденных (табл. 7).

Наши данные в отношении содержания мукополисахаридов в сыворотке крови новорожденных и их матерей согласуются с результатами исследований других авторов (De Sario, 1957; Tapia, Toscano, 1963; Gaklinski, Gaklinska, Tomaszewska, 1966).

При исследовании углеводно-белковых соединений в сыворотке крови изоиммунизированных женщин выявлены значительные изменения. Так, содержание мукополисахаридов в сыворотке изоиммунизированных женщин

в постановке реакции с МКА составило в первом триместре $0,733 \pm 0,017$ ед.оп.пл., во втором триместре $0,797 \pm 0,016$ ед.оп.пл., в третьем триместре $0,797 \pm 0,015$ ед.оп.пл., в родах $0,848 \pm 0,020$ ед.оп.пл.; на 7-е сутки после родов $0,958 \pm 0,020$ ед.оп.пл. В постановке реакции ДФА: в первом триместре $0,315 \pm 0,005$ ед.оп.пл., во втором триместре $0,017 \pm 0,005$ ед.оп.пл., в третьем три-

Таблица 7

Содержание мукополисахаридов в сыворотке крови рожениц и новорожденных (контрольная группа)

Статистический показатель	Реакция с МКА		ДФА реакция		Сиаловая кислота	
	роженицы	новорожденные	роженицы	новорожденные	роженицы	новорожденные
М	18	18	18	18	18	18
$\sigma \pm$	0,779	0,440	0,350	0,216	0,307	0,179
m±	0,021	0,074	0,028	0,033	0,052	0,045
P	<0,05		<0,05		<0,05	

местре $0,348 \pm 0,005$ ед.оп.пл., в родах $0,382 \pm 0,005$ ед.оп.пл.; на 7-е сутки после родов $0,393 \pm 0,009$ ед.оп.пл., В постановке пробы Гесса на сиаловую кислоту: в первом триместре $0,272 \pm 0,011$ ед.оп.пл., во втором триместре $0,290 \pm 0,005$ ед.оп.пл., в третьем триместре $0,327 \pm 0,007$ ед.оп.пл., в родах $0,347 \pm 0,005$ ед.оп.пл., на 7-е сутки после родов $0,400 \pm 0,016$ ед.оп.пл.

Обнаружено достоверное увеличение содержания мукополисахаридов в третьем триместре по сравнению с первым. У изоиммунизированных беременных так же, как и у женщин контрольной группы, наибольшая концентрация мукополисахаридов в сыворотке отмечена во время родов.

При сравнении содержания полисахаридных комплексов в сыворотке крови изоиммунизированных беременных с сывороточными полисахаридами женщин контрольной группы выявлено достоверное повышение содержания мукополисахаридов в сыворотке изоиммунизированных женщин в постановке всех трех реакций во время беременности, в родах и на 7-е сутки после родов ($P < 0,05$) (рис. 7, 8, 9).

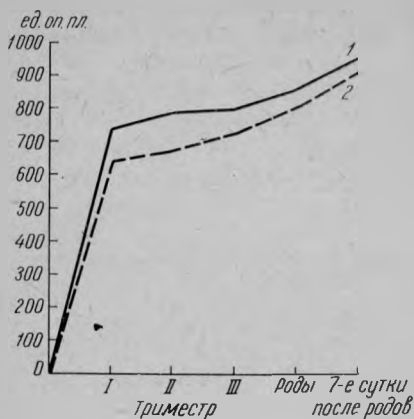


Рис. 7. Содержание мукополисахаридов в сыворотке крови изоиммунизированных женщин по данным реакции с молибденовокислым аммонием. 1 — изоиммунизированные женщины; 2 — контрольная группа.

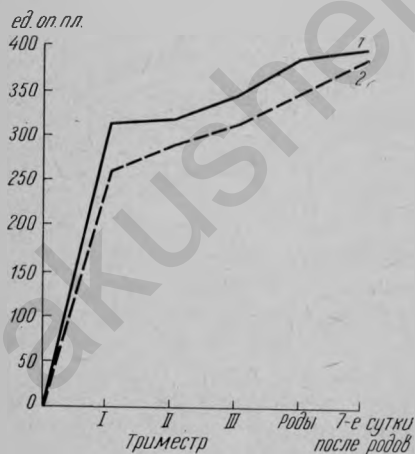


Рис. 8. Содержание мукополисахаридов в сыворотке крови изоиммунизированных женщин по данным дефиламинной реакции. 1 — изоиммунизированные женщины; 2 — контрольная группа.

Если рассмотреть данные, полученные у изоиммунизированных женщин в зависимости от исхода беременности для плода, то даже у изоиммунизированных женщин, родивших здоровых детей, начиная с первых месяцев беременности, происходит увеличение содержания полисахаридных комплексов, которое постепенно нарастает и достигает наибольшей величины в родах. По сравнению с контрольной группой это увеличение достоверно, и только после родов оно заметно не отличается от контроля.

В группе изоиммунизированных беременных, родивших детей, больных гемолитической болезнью, углеводно-белковый состав сыворотки крови изменяется еще более глубоко. Однако при сравнении показателей данной группы с контрольной установлено достоверное повышение содержания мукополисахаридов в сыворотке крови изоиммунизированных беременных, родивших детей с гемолитической болезнью, в первом и третьем три-

местрах в постановке всех трех реакций, в то время как во втором триместре достоверных различий в постановке ДФА реакции и пробы на сиаловую кислоту не выявлено.

Такие «стадийные» различия в содержании мукополисахаридов у беременных женщин (в первом и третьем триместрах беременности), по-видимому, в какой-то степени связаны с перестройкой всего организма женщины применительно к новым условиям в связи с началом беременности, а затем, особенно к концу беременности, в связи с повышенным обменом веществ, усилением и нарушением функции ряда органов и систем.

Таким образом, анализ содержания мукополисахаридов в сыворотке крови во время беременности у изоиммунизированных женщин показывает, что изоиммунизация вызывает глубокие изменения в организме женщины, нарушает функцию ряда систем и органов, участвующих в обмене полисахаридных комплексов.

Исследование полисахаридных комплексов в сыворотке крови новорожденных анализированы с учетом исхода беременности у изоиммунизированных женщин для плода. Мукополисахариды в сыворотке крови исследованы у 17 здоровых новорожденных и у 18 новорожденных с гемолитической болезнью. Оказалось, что у новорожденных, родившихся от изоиммунизированных женщин, так же как и у новорожденных контрольной группы, содержание мукополисахаридов в сыворотке крови ниже, чем у матерей. Так, у здоровых новорожденных, родившихся от изоиммунизированных женщин, содержание мукополисахаридов составило: по данным реакции с МКА $0,383 \pm 0,013$ ед.оп.пл., по данным ДФА реакции

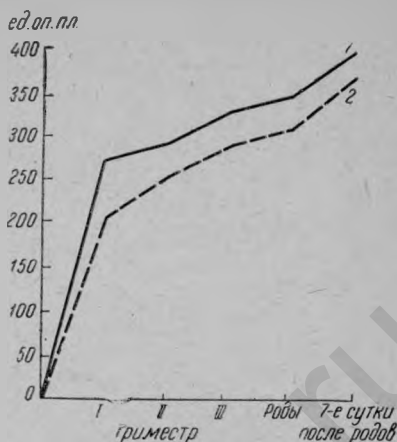


Рис. 9. Содержание мукополисахаридов в сыворотке крови у изоиммунизированных женщин по данным пробы Гесса на сиаловую кислоту. 1 — изоиммунизированные женщины; 2 — контрольная группа.

Содержание мукополисахаридов в сыворотке крови новорожденных контрольной группы и новорожденных, родившихся от изоиммунизированных беременных женщин

Статистический показатель	Реакция с МКА		ДФА реакция		Сниженная кислота	
	новорожденные (конт. рольная группа)	изоиммунизированные беременные, родившие здоровых детей	новорожденные (конт. рольная группа)	изоиммунизированные беременные, родившие здоровых детей	новорожденные (конт. рольная группа)	изоиммунизированные беременные, родившие здоровых детей
M	0,440	0,383	0,216	0,186	0,179	0,136
$\sigma \pm$	0,074	0,046	0,033	0,026	0,045	0,033
$m \pm$	0,017	0,011	0,068	0,006	0,011	0,008
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

0,186 ± 0,006 ед.оп.пл., по данным пробы Гесса на сиаловую кислоту 0,136 ± ± 0,008 ед. оп. пл.

Содержание мукополисахаридов в сыворотке крови новорожденных, родившихся с гемолитической болезнью, было ниже, чем у здоровых новорожденных изоиммунизированных женщин, и составило в постановке реакции с МКА 0,368 ± ± 0,011 ед.оп.пл., ДФА реакции 0,172 ± 0,006 ед. оп. пл., пробы Гесса 0,115 ± ± 0,007 ед.оп.пл.

При сравнении этих показателей с показателями у новорожденных контрольной группы установлено достоверное понижение концентрации мукополисахаридов у детей, родившихся от изоиммунизированных женщин (P < 0,05), особенно у детей с гемолитической болезнью (табл. 8).

Чем тяжелее форма гемолитической болезни, тем ниже концентрация мукополисахаридов в сыворотке крови у новорожденных. Выявленные особенности в содержании полисахаридных комплексов в сыворотке крови у изоиммунизированных женщин и у их новорожденных свидетельствуют о нарушении углеводно-белкового обмена между

организмом матери и плода. Так, значительное повышение концентрации мукополисахаридов наблюдалось у женщин, родивших детей с тяжелыми формами гемолитической болезни, в то же время и у новорожденных содержание мукополисахаридов было наименьшим. Соотношение содержания мукополисахаридов в сыворотке крови новорожденных, больных гемолитической болезнью, обратно пропорционально содержанию их у матерей.

Немалую роль в этом играет плацента. При исследовании содержания мукополисахаридов биохимически установлено, что в плацентах изоиммунизированных женщин наблюдается повышение содержания мукополисахаридов по сравнению с контрольными. Особенно эти изменения выражены в плацентах изоиммунизированных женщин, родивших детей с гемолитической болезнью. Так, содержание мукополисахаридов в плаценте составило: у женщин контрольной группы $0,562 \pm 0,014$ ед. оп. пл., у изоиммунизированных женщин, родивших здоровых детей, $0,630 \pm 0,015$ ед. оп. пл. и у изоиммунизированных женщин, родивших детей с гемолитической болезнью, $0,653 \pm 0,034$ ед. оп. пл.

В ткани плаценты, так же как и в сыворотке крови изоиммунизированных женщин, содержание мукополисахаридов тем выше, чем тяжелее протекает гемолитическая болезнь новорожденных.

Выявленные биохимические изменения в плаценте соответствовали морфологическим и гистохимическим изменениям в них. В плаценте изоиммунизированных женщин, родивших детей с гемолитической болезнью, нами обнаружено накопление высокополимерных кислых мукополисахаридов, особенно в плаценте женщины, родивших детей с отечной и отечно-анемической формой гемолитической болезни.

Данные, полученные при биохимическом и морфо-гистохимическом исследовании плаценты, свидетельствуют о нарушении проницаемости ткани плаценты, которое затрудняет процессы обмена между организмом матери и плода.

Содержание мукополисахаридов в сыворотке крови женщин как при нормально протекающей беременности, так и в условиях изоиммунизации повышено по сравнению с содержанием их в ткани плаценты. Содержание же мукополисахаридов в сыворотке крови новорожденных ниже, чем в ткани плаценты (табл. 9).

Сравнительные данные содержания полисахаридных комплексов в сыворотке крови рожениц, новорожденных и в ткани плаценты по данным реакции с молибденово-кислым аммонием (ед. оп. пл.)

Статистические показатели	Контрольная группа				Изоиммунизированные женщины, родившие детей с гемолитической болезнью					
	роженницы		новорожденные		плацента		здоровых		с гемолитической болезнью	
	роженницы	новорожденные	плацента	роженницы	новорожденные	плацента	роженницы	новорожденные	плацента	
M	0,779	0,440	0,562	0,860	0,383	0,630	0,835	0,368	0,653	
$\sigma \pm$	0,021	0,074	0,064	0,141	0,057	0,052	0,130	0,046	0,112	
m ±	0,005	0,013	0,014	0,036	0,013	0,015	0,029	0,011	0,034	
P	< 0,05		< 0,05		< 0,05		< 0,05		< 0,05	

На основании полученных данных мы присоединяемся к мнению ряда авторов (Л. Г. Квасная, И. М. Воронцов, 1964; De Sario, Pinkowich et al., 1966; Garlinski et al., 1966), которые отметили, что высокому содержанию полисахаридных комплексов в сыворотке крови матери соответствует их низкая концентрация в крови новорожденного, которое можно объяснить активной ролью плаценты, избирательно пропускающей компоненты крови, и в то же время ограниченным синтезом сиаловой кислоты и гликопротеидов в организме новорожденного вследствие функциональной недостаточности печени.

Такое представление обосновано многочисленными наблюдениями, указывающими на связь между повышением содержания гликопротеидов в сыворотке крови со степенью изменений в тканях (Gersch, Catchpole, 1949; Romani, 1956; Anderson et al., 1963, и др.).

У изоиммунизированных беременных женщин и рожениц концентрация мукополисахаридов значительно повышена.

Электролиты крови у изоиммунизированных беременных, новорожденных и в плаценте

Минеральный обмен между организмом матери и плода при изоантгенной несовместимости к резус-фактору в настоящее время остается мало изученным.

Довольно многочисленные исследования свидетельствуют о том, что минеральный обмен, в частности уровень натрия и калия в сыворотке крови, изменяется при различных патологических состояниях. Обмен натрия и калия изменяется при ряде патологических состояний: при сердечной недостаточности (С. Б. Хоходжаева, 1963), при эпидемическом гепатите (Д. П. Лапушинский, 1966), при ряде хирургических заболеваний (А. Н. Бакулев, Р. Г. Амбарцумян, 1963). Изучение обмена натрия и калия имеет клиническое значение, на что указывали А. Э. Фридман (1961) и другие авторы.

В доступной литературе мы не встретили работ, посвященных исследованию минерального обмена у изоиммунизированных женщин и детей, хотя новорожденные с гемолитической болезнью рождаются с явным его нарушением, в частности при отечной форме. Мы исследовали содержание ионов калия и натрия в плазме и эритроцитах крови у 42 изоиммунизированных женщин в конце беременности и в родах, а также у новорожденных (основная группа) и у 17 здоровых женщин с нормально протекавшей беременностью и родами, а также у их детей (контрольная группа). Электролиты определяли в плазме и эритроцитах крови методом пламенной фотометрии. Из 36 родившихся живыми вскоре погибли 16, из них 10 — от гемолитической болезни; живы 20 детей, из них 4 новорожденных болели гемолитической болезнью.

Изоиммунизация была вызвана переливаниями несовместимой по резус-фактору крови у 10 женщин, настоящей беременностью — у 9 женщин и у остальных — предыдущими беременностями. У 25 женщин данная бере-

менность протекала без осложнений. У 14 — были явления угрожающего аборта и у 3 — беременность протекала с явлениями угрожающей асфиксии плода. В течение всей беременности ежемесячно проверяли кровь на наличие резус-антител с определением их титра и проводили лечение повоканном, глюкозой, бромистыми препаратами; женщинам с более выраженной изоиммунизацией назначали гормональные препараты (преднизолон и АКТГ).

Почти у всех наблюдаемых нами женщин роды были нормальными. У одной — роды закончились операцией кесарева сечения в связи с кососуженным тазом. У 12 беременных родовая деятельность вызывалась в различные сроки (36—40 недель) беременности медикаментозными средствами и в сочетании с операцией метрейриза. Преждевременное родоразрешение проводилось с целью профилактики гемолитического поражения плода.

В табл. 10 представлено содержание калия и натрия в крови при сроке беременности 36—38 недель и в родах (основная и контрольная группы).

Как видно из табл. 10, концентрация калия плазмы в конце нормальной беременности (контрольная группа) составляла 18,94 мг%, в родах происходит увеличение концентрации до 21,26 мг% ($P < 0,02$). Уровень калия в эритроцитах у женщин в родах несколько повышается, однако это увеличение статистически оказалось недостоверным. Содержание натрия плазмы в родах имеет тенденцию к снижению, а уровень внутриклеточного натрия почти не изменился по сравнению с его уровнем во время беременности.

Таким образом, у рожениц происходят изменения в содержании электролитов по сравнению с содержанием их у беременных.

В группе изоиммунизированных женщин, родивших здоровых детей, количество калия плазмы в конце беременности было равно 20,41 мг%, в эритроцитах — 350,61 мг%; в родах эти показатели изменяются несущественно. Содержание натрия в эритроцитах в конце беременности и в родах также остается почти на одном уровне. Уровень натрия в плазме крови снизился: от 368,18 мг% при сроке беременности 36—38 недель до 329,66 мг% в родах. По сравнению со здоровыми беременными и роженицами эти изменения содержания электролитов статистически недостоверны.

Таблица 10

Содержание катионов калия и натрия в крови изоиммунизированных женщин в конце беременности и в родах

Группа наблюдаемых	Обследованные	Электролиты в крови		При беременности 36—38 недель		В родах			
				М	m	М	m	P	
I	Здоровые женщины	Калий	Плазма	18,94	±1,1	21,26	±0,79	<0,02	
			Эритроциты	343,05	±12,64	351,28	±7,01		
	Натрий	Плазма	360,01	±18,5	336,5	±7,83			
		Эритроциты	48,63	±2,74	48,07	±1,47			
	Изоиммунизированные женщины	Калий	Плазма	20,41	±1,24	20,54	±0,54		<0,05
			Эритроциты	350,61	±18,6	347,82	±4,82		
II	Дети родились здоровые	Натрий	Плазма	368,16	±15,6	329,66	±7,7		
			Эритроциты	47,39	±18,3	51,02	±5,74		
III	Дети родились с гемолитической болезнью	Калий	Плазма	20,92	±1,0	22,17	±0,65		
			Эритроциты	366,14	±6,32	373,84	±5,22		
		Натрий	Плазма	374,9	±17,4	351,28	±15,05		
			Эритроциты	48,93	±4,51	54,58	±2,33		

Примечание. Приведены значения P не более 0,05. P между группами I и III: калий эритроцитов P<0,02; натрий эритроцитов P<0,05.

Исходя из полученных нами результатов исследования можно сделать вывод, что, несмотря на изоиммунизацию, у женщин, родивших здоровых детей, не наступает в крови значительных изменений в содержании калия и натрия.

В группе женщин, родивших детей с гемолитической болезнью, содержание калия в плазме увеличивается в родах, возрастает его уровень и в эритроцитах крови. Концентрация натрия плазмы в конце беременности равнялась 374,95 мг%, в родах она снизилась до 351,28 мг%. В отношении внутриклеточного натрия отмечено увеличение его содержания с 48,93 мг% при беременности до 54,58 мг% в родах. Увеличение концентрации внутриклеточного калия и натрия у изоиммунизированных женщин достоверно по сравнению с их уровнем у здоровых рожениц.

Таблица 11
Содержание калия и натрия в крови у новорожденных

Обследованные	Статистический показатель	Калий, мг%		Натрий, мг%	
		плазма	эритроциты	плазма	эритроциты
Здоровые новорожденные женщины контрольной группы	М	23,37	343,02	312,76	53,35
	m	±0,53	±5,37	±3,57	±2,3
Здоровые новорожденные изоиммунизированные женщины	М	22,22	340,09	325,31	57,43
	m	±0,61	±5,76	±10,22	±2,01
Новорожденные с гемолитической болезнью	М	24,63	339,6	297,1	54,6
	m	±2,2	±4,7	±5,3	±4,7
	P			<0,02	
Анемическая и желтушная формы	М	31,05	356,9	327,61	51,57
	m	±1,7	±5,2	±5,6	±7,4
	P	<0,05			

Плод получает электролиты из крови матери, и изменения в содержании электролитов в материнском организме, можно думать, отражаются на их концентрации в организме плода. У новорожденных контрольной груп-

пы отмечено значительно большее количество внеклеточного калия и меньшее количество внеклеточного натрия, чем в крови матери. В отношении внутриклеточного натрия и калия достоверных изменений не выявлено (табл. 11).

У здоровых новорожденных, родившихся от изоиммунизированных матерей, в содержании электролитов не отмечено существенной разницы по сравнению с женщинами контрольной группы. При сравнении же с содержанием их в организме матери обнаружен более высокий уровень калия в плазме.

Новорожденные с гемолитической болезнью в зависимости от степени поражения и клинической картины заболевания были разделены на две подгруппы. К первой подгруппе отнесены 8 новорожденных с отечной формой, ко второй — 14 новорожденных с анемической и желтушной формами гемолитической болезни; таким образом, всего наблюдалось 22 ребенка. У детей первой подгруппы содержание калия плазмы заметно не отличалось от детей контрольной группы. Уровень калия в эритроцитах у новорожденных был значительно меньше, чем у матерей. Также низким был уровень натрия в плазме крови этих детей (367,1 мг%) по сравнению с матерями и детьми контрольной группы.

У детей второй подгруппы уровень калия в плазме (31,05 мг%) был значительно выше, чем у матерей и детей контрольной группы. Уровень калия эритроцитов крови у этих новорожденных ниже, чем в крови матери, но выше, чем в крови новорожденных контрольной группы. Выявлено более высокое содержание и внеклеточного натрия по сравнению с детьми первой подгруппы и контрольной группы.

Электролиты калия и натрия мы определяли в свежей ткани методом пламенной фотометрии, затем производили пересчет на сухой вес. Всего исследовано 64 плаценты, из них 16 плацент женщин с резус-фактором в крови, с нормально протекавшей беременностью и родами, 15 плацент от неизоиммунизированных и 33 плаценты изоиммунизированных женщин с отсутствием резус-фактора в крови.

В плаценте женщин с резус-фактором в крови содержание калия равнялось 351,14 мг%, а натрия — 439,94 мг% (контрольная группа). В плаценте неизоиммунизированных женщин с отсутствием резус-фактора в

крови было найдено более высокое содержание калия — 458,23 мг% ($P < 0,01$) и натрия — 629,89 мг% ($P < 0,1$). В плаценте изоиммунизированных женщин выявлены более глубокие изменения, которые зависели от степени изоиммунизации.

У изоиммунизированных женщин отмечалась различная степень сенсибилизации. У 9 женщин изоиммунизация вызвана переливанием крови без учета резус-принадлежности; титр антител у женщин этой группы от 1:8 до 1:512. У 16 женщин изоиммунизация вызвана предыдущими беременностями; титр антител у них колебался от 1:4 до 1:8. У 8 женщин изоиммунизация была вызвана настоящей беременностью, антитела определялись у них в титре 1:2.

В прошлом женщины имели 92 беременности, из них 27 закончились искусственными и 27 — самопроизвольными абортами. Родов было 38; 33 ребенка родились живыми и 5 детей мертвыми (погибли внутриутробно от гемолитической болезни). Из 33 новорожденных вскоре погибли от гемолитической болезни 8 детей и от других причин — трое. Живы 22 ребенка, из них 6 детей болели гемолитической болезнью.

Во время наблюдаемой нами беременности большинство женщин получали лечение по поводу изоиммунизации; 20 беременных лечились новокаином, бромом, глюкозой и 8 — получали комплексное лечение, включающее преднизолон и АКТГ. Преждевременное родоразрешение проводилось у 11 женщин. Родилось 16 здоровых детей и 17 детей, больных гемолитической болезнью.

В плаценте изоиммунизированных женщин, родивших здоровых детей, количество калия равнялось 526,19 мг% ($P < 0,05$), натрия — 658,9 мг% ($P < 0,01$). В плаценте женщин, родивших детей с гемолитической болезнью, количество калия равнялось 596,27 мг% ($P < 0,01$), а натрия — 852,93 мг% ($P < 0,01$). Количество электролитов в плаценте зависело и от тяжести заболевания плода. В плаценте женщин, дети которых умерли от гемолитической болезни, их количество было выше (калия 571,2 мг%, натрия 896,55 мг%), чем в плаценте женщин, дети которых выздоровели.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют и о нарушении содержания электролитов в крови и плаценте женщин и детей с отсутствием резус-фактора в крови.

Содержание витамина С в крови матери, новорожденного и в плаценте изоиммунизированных женщин

Среди многочисленных витаминов, играющих огромную роль в жизни организма, особый интерес представляет витамин С благодаря многогранности свойств. Витамин С обладает широким спектром действия на биологические и физиологические процессы в организме. Он повышает иммунобиологическую реактивность организма, оказывает десенсибилизирующее действие, играет ведущую роль в ходе окислительно-восстановительных процессов в клетках, усиливает дезаминирующую функцию печени, стимулирует выработку гормонов и усиливает активность некоторых из них, способствует дезинтоксикации при заболеваниях, повышает сопротивляемость организма, оказывая известное воздействие на процессы кроветворения, повышает основной и углеводный обмен. Витамин С участвует в различных ферментативных процессах по активизированию многих ферментов, обладает симпатикотропным действием, воздействует на синтетические процессы, участвует в образовании дезоксирибонуклеиновой кислоты ядра; стимулирует и регулирует обменные реакции, функциональную деятельность отдельных органов и систем, обеспечивает нормальное состояние эластичности капилляров и т. д. (М. Ф. Мережинский, 1961; Н. И. Екисенина и др., 1964; З. М. Волынский, 1960; И. С. Дергачев и др., 1963; Л. В. Крюкова, 1963; П. А. Алисов, Т. А. Веселовская, 1960; А. Л. Зайдес, 1962; О. М. Иванюта, 1963, и др.).

Из краткого перечня свойств витамина С видно, что изучение этого вопроса может открыть широкие возможности для антенатальной охраны плода. Многие стороны данного вопроса уже изучены. Так, исследованиями многих авторов (Р. Л. Шуб, 1940; М. А. Преснова, 1958; З. Г. Стоянов, 1958; О. Д. Маилова, 1958, и др.) установлено, что у беременных нередко состояния гиповитаминоза, приводящие к различным осложнениям беременности (токсикозы, аборт, преждевременные роды

и т. д.), мертворождениям и рождению детей с более низким весом и менее устойчивых к воздействию факторов окружающей среды. Что касается количества витамина С, то все авторы отмечают довольно значительные колебания его в зависимости от условий питания, времени года, возраста женщины, при этом у плода содержание его всегда значительно больше (примерно в 2 раза), чем у матери. Так, по данным Р. Л. Шуба, количество витамина С в крови матери 0,5 мг%, плода — 1,22 мг%. Согласно исследованиям З. Я. Верясовой, при хорошем питании витамина С в крови матери 0,88 мг%, плода — 1,77 мг%. При пониженном питании витамина С в крови матери 0,44 мг%, плода — 1,19 мг%; при плохом питании у матери в крови витамина С 0,24 мг%, у плода — 0,89 мг%. По данным О. Д. Майловой, количество витамина С у беременных колеблется от 0,88 до 2 мг%.

Если за норму принято считать содержание витамина С 0,6—0,8 мг% (С. Н. Мацко, 1961; С. М. Рысс, 1955; А. А. Ковалевский, 1965, и др.), то гиповитаминоз у беременных встречается, по Г. А. Бакшту, у 67%, по Р. Л. Шубу — у 48% беременных. Наиболее низкое содержание витамина С у рожениц — 0,44 мг% (И. А. Преснова).

Интересны данные о содержании витамина С в плаценте. Все исследователи, которые определяли его в плаценте, отмечают наибольшее содержание этого витамина именно в плаценте, причем увеличение это довольно значительное — в 10—12 раз. Так, содержание витамина С в плаценте при срочных родах 1,76—3,52 мг%, при преждевременных родах — 0,95—1,74 мг% (З. Я. Верясова). По данным З. Г. Стоянова, исследовавшего 325 плацент с IV до X лунного месяца беременности, содержание витамина С в крови возрастает с 12,77 мг% в начале до 15,2 мг% в конце беременности. При этом количество витамина С зависит от возраста беременных: у женщин моложе 20 лет его 12,9 мг% и старше 40 лет 16,9 мг%. Наряду с этим отмечено, что у ранее рожавших женщин витамина С в 1 мм³ крови меньше — 13,7 мг%, а у нерожавших больше — 14,4 мг%.

Роль витамина С у изоиммунизированных женщин изучена недостаточно. Имеются лишь отдельные сообщения (Ф. М. Али-Заде, 1964) о более выраженном гиповитаминозе С у них. Тем не менее изучение этого вопроса у изоиммунизированных женщин имеет особое зна-

чение. Как показали проведенные нами исследования, при изоиммунизации нарушаются все виды обмена веществ между организмом матери и плода. Исходя из свойств витамина С, можно было предположить, что и у изоиммунизированных женщин он может играть существенную роль в течении и исходе беременности.

Мы поставили перед собой задачу исследовать содержание витамина С в крови изоиммунизированных женщин, новорожденных, а также в плаценте. Исходили при этом из того, что содержание витамина С в сыворотке крови является показателем С-витаминного состояния организма (С. Н. Мацко, 1961; А. А. Ковалевский, 1965, и др.).

Определение витамина С проводилось 2—3 раза в течение беременности, в родах и в пуповинной крови новорожденных.

Всего нами обследовано 245 женщин, проведено 688 исследований по определению содержания витамина С. Изоиммунизированных женщин было 115 (394 исследования), с резус-отрицательным фактором без наличия антител в сыворотке крови — 59 (133 исследования). В качестве контроля обследовали 53 неизоиммунизированных беременных с резус-фактором в крови (138 исследований), 12 изоиммунизированных небеременных женщин (17 исследований) и 6 неизоиммунизированных небеременных женщин с резус-фактором в крови, не имеющих сопутствующих заболеваний.

У небеременных и неизоиммунизированных женщин с резус-фактором в крови содержание витамина С в сыворотке колебалось от 1,08 до 1,19 мг% (в среднем 1,12 мг%), что соответствует данным литературы. У беременных изоиммунизированных женщин показатели витамина С колебались от 1,02 (исследования проведены зимой) до 1,14 мг% (исследования проведены весной); в среднем 1,08 мг%. Титр антител у этих женщин был в пределах 1:2 — 1:64. Зависимости между высотой титра антител и содержанием витамина С установить не удалось. Так, при титре антител 1:8 показатели витамина С были 1,02 мг%, а при титре 1:64 — 1,08 мг% (исследования и в том, и в другом случае проведены зимой). Анамнез у всех наблюдаемых женщин отягощен. Из 27 беременных только у трех родились здоровые дети. Зависимости между исходом предыдущих беременностей (самопроизвольный аборт, антенатальная

смерть плода и т. д.) и содержанием витамина С мы не выявили. Очевидно, имеет значение сам факт изоиммунизации.

Как видно из приведенных данных, даже у небеременных изоиммунизированных женщин показатели содержания витамина С более низкие (1,08 мг%), чем у неизоиммунизированных женщин (1,12 мг%).

Как отмечалось выше, мы наблюдали 53 неизоиммунизированных женщин с наличием резус-фактора в крови. По возрасту они распределялись следующим образом: 18—20 лет — 7 женщин, 21—25 лет — 14, 26—30 лет — 20, 31—35 лет — 7, 36—40 лет — 4 и 42 года — 1. Первородящих 26 и повторнородящих 27 женщин.

Из 53 женщин у 51 беременность протекала без осложнений. У 2 женщин в 2 месяца беременности были явления угрожающего аборта. В момент обследования со стороны общего статуса изменений не выявлено у 52 женщин, у одной была анемия (Hb 32%). Все женщины были с резус-фактором в крови. У 11 женщин О (I) группа крови, у 30 — А (II), у 10 — В (III), у 2 — АВ (IV).

Изоиммунные антитела в сыворотке крови ни у одной беременной не обнаружены. У всех наблюдаемых нами беременных роды протекали без осложнений, за исключением одной, у которой была слабость родовой деятельности. Все дети родились здоровыми. Обследования проводились в различные сроки беременности и в родах. Так, в срок 6—12 недель беременности обследовано 28 женщин, в 13—16 недель — 10, в 17—20 недель — 12, в 21—24 недели — 10, в 25—28 недель — 7, в 29—32 недели — 9, в 33—36 недель — 7, в 37—40 недель — 7 женщин. У 20 женщин исследования проводились неоднократно в течение беременности и у 7 из них — и в родах. В родах всего обследовано 15 женщин, 16 плацент и пуповинная кровь у 17 новорожденных.

Показатели содержания витамина С в крови более высокими были до 3 месяцев беременности, в среднем 0,93 мг% (колебания от 0,80 до 1,05 мг%). Затем содержание его постепенно снижалось и в 33—36 недель беременности было 0,75 мг%, а к концу беременности несколько повышалось, но было значительно ниже исходного уровня — 0,79 мг%. Почти все исследования проводились в зимне-весенний период. Результаты статистической обработки полученных данных представлены в табл. 12.

Показатели содержания витамина С в крови рожениц значительно ниже исходного уровня, но несколько выше, чем в конце беременности — 0,83 мг%. Содержание витамина С в плаценте было в 5 раз больше, чем в сыворотке крови роженицы, и в среднем составило 4,26 мг% (колебания от 3,80 до 5,00 мг%), что соответствует и данным литературы. У ребенка в пуповинной крови витамина С больше, чем у матери (1,17 мг%), но меньше, чем в плаценте.

Следующую группу составили 59 женщин с отсутствием резус-фактора, в сыворотке крови которых не были обнаружены изоммуны аптитела; из них 22 женщины исследовались неоднократно; всего проведено 133 исследования.

Возраст наблюдаемых беременных следующий: 6 женщин 18—20 лет, 15 женщин 21—25 лет, 25 женщин 26—30 лет, 9 женщин 31—35 лет, 4 женщины 36—40 лет.

Первородящих было 28 женщин, повторнородящих — 31. У большинства повторнородящих предыдущие беременности заканчивались рождением здорового ребенка. Во время обследования патологии со стороны внутренних органов не выявлено у 58 женщин, у одной был пиелостигт.

Данная беременность без осложнений протекала у 53 женщин, у 5 — осложнилась угрожающим абортom в 8—12 недель беременности и у одной — гриппом. Во время беременности все женщины получали полноценное, богатое витаминами питание. Показатели содержания витамина С изучены в 6—12 недель беременности у 9 женщин, в 13—16 недель — у 5, в 17—20 недель — у 11, в 21—24 недели — у 8, в 25—28 недель — у 11, в 29—32 недели — у 12, в 33—36 недель — у 12, в 37—40 недель — у 13. Кроме того, в родах показатели содержания витамина С в крови изучены у 16 женщин, 19 новорожденных (из которых 9 оказалось с отсутствием резус-фактора) и в 16 плацентах. В динамике исследования прове-

Таблица 12

Содержание витамина С в крови в различные сроки беременности

Срок беременности	
6—12 недель	37—40 недель
М 0,93	М 0,79
$\sigma \pm 0,022$	$\sigma \pm 0,017$
$m \pm 0,004$	$m \pm 0,006$
n 28	n 7
	$P < 0,05$

дены у 20 женщин. Почти все исследования проводились в зимне-весенний период.

В этой группе женщин, как и в предыдущей, отмечено снижение содержания витамина С с увеличением срока беременности с 0,98 мг% в 6—12 недель беременности до 0,75 мг% в 37—40 недель беременности. В родах показатели витамина С остаются примерно такими же 0,75 мг% в 37—40 недель беременности. В родах показатели витамина С выше, чем у матери (1,12 мг%), а в тканях плаценты — еще выше (3,8 мг%).

При сравнении показателей витамина С у женщин с отсутствием резус-фактора в крови и женщины контрольной группы мы видим ту же закономерность: снижение витамина С с увеличением срока беременности и более высокое его содержание в крови ребенка и в тканях плаценты. Наряду с этим обращает на себя внимание факт более значительного снижения витамина С к концу беременности у женщин с отсутствием резус-фактора в крови (0,75 мг%, в контроле 0,79 мг%), более низкие показатели его в пуповинной крови (1,12 мг%, в контроле 1,17 мг%) и в тканях плаценты (3,81 мг%, в контроле 4,26 мг%). Следовательно, даже при отсутствии явно выраженной изоиммунизации у женщин с отсутствием резус-фактора в крови происходят определенные сдвиги в содержании витамина С, участвующего во многих жизненных процессах организма. Эти данные согласуются с проведенными ранее нами исследованиями, свидетельствующими о нарушении у таких женщин белкового состава крови, функции первой системы, коры надпочечников (В. А. Шилейко, 1965). При выраженной изоиммунизации эти изменения более отчетливы.

Нами обследовано 115 изоиммунизированных женщин. Все обследованные живут в удовлетворительных материально-бытовых условиях, питание получали полноценное, богатое витаминами. Как и в предыдущих группах наблюдений, преобладали женщины в возрасте 21—30 лет. Первородящих было 23 женщины, повторнородящих — 92.

У большинства женщин предыдущие беременности закончились неблагоприятно: из 185 беременных (исключив искусственные аборты) только у 45 родились здоровые дети (25%), что свидетельствует о выраженной изоиммунизации наблюдаемых женщин. В прошлом 11 жен-

щинам произвели переливание крови, несовместимой по резус-фактору. Из 115 обследованных женщин у 111 отсутствовал резус-фактор в крови и у 4 был обнаружен. В сыворотке крови у всех женщин выявлены изоиммунные антитела в титре от 1:2 до 1:512, причем у большинства (98) титр был 1:2—1:8. У 14 женщин титр был 1:16—1:64, у 2 женщин — 1:128—1:256 и у одной женщины — 1:512.

Группа крови O (I) была у 31 женщины, A (II) — у 36, B (III) — у 22, AB (IV) — у 10; о 16 женщинах нет сведений.

Со стороны общего статуса у одной женщины был туберкулез легких, у одной — гепатохолецистит, у двоих — недостаточность митрального клапана. Течение данной беременности без осложнений было у 84 женщин, у 18 беременность сопровождалась явлениями угрожающего аборта в 2—3 месяца беременности, у 13 — токсикозом, из них у трех была нефропатия.

Во время данной беременности 78 женщин прошли курс лечения: 66 — новокаином (39 женщинам проведен один курс и 27 — 2—3 курса) и 12 — новокаином в сочетании с преднизолоном, АКТГ, бромом (8 женщинам проведен один курс и 4 — 2—3 курса). Исход данной беременности прослежен у 63 женщин.

У женщин, которым проводилось лечение во время данной беременности, исход родов был значительно лучше. Так, из 63 женщин 50 выписались с детьми. С гемолитической болезнью дети рождались, как правило, у не леченных во время беременности женщин (6) или у женщин (8), которым был проведен только один курс лечения.

Показатели витамина С изучались и в этой группе женщин во время беременности, родов. Кровь брали из пуповины и из плаценты. Как и в предыдущих группах, у изоиммунизированных женщин с увеличением срока беременности содержание витамина С снижалось и к 40 неделям беременности было 0,73 мг% против 0,90 мг% в 6—12 недель беременности.

При сравнении показателей витамина С у изоиммунизированных женщин с соответствующими показателями у неизоиммунизированных выявлено, что у первых эти показатели значительно ниже. Так, в 6—12 недель беременности у неизоиммунизированных групп этот показатель 0,93 мг%, у изоиммунизированных — 0,90 мг%, при

этом $P < 0,01$. Такое же соотношение наблюдается и к концу беременности; достоверно более низкие показатели у изоиммунизированных женщин ($P < 0,01$). Таким образом, и у неизоиммунизированных женщин и у изоиммунизированных содержание витамина С к концу беременности уменьшается, но у изоиммунизированных женщины показатели его остаются более низкими в течение всей беременности. И хотя абсолютные цифры (0,73 мг%) не позволяют говорить о гиповитаминозе витамина С, однако отчетливо видно более низкое содержание его у изоиммунизированных женщин, несмотря на достаточный прием продуктов, содержащих витамин С. В родах содержание этого витамина у изоиммунизированных женщин ниже, чем у неизоиммунизированных.

Представляет значительный интерес данные, полученные при исследовании плаценты этих женщин. Содержание витамина С в плаценте женщин выше, чем в сыворотке крови, но ниже, чем в плаценте неизоиммунизированных женщин.

При этом обращает на себя внимание то, что в плаценте изоиммунизированных женщин, родивших детей с гемолитической болезнью, значительно более низкое содержание этого витамина, чем у изоиммунизированных женщин, родивших здоровых детей (3,10 мг% против 3,69 мг% при $P < 0,01$).

При определении показателей витамина С в пуповинной крови новорожденных выявлены более высокие показатели его, чем в крови их матерей, но более низкие, чем в плаценте. Сравнение показателей содержания этого витамина в пуповинной крови контрольной группы и изоиммунизированных женщин показало, что у детей, рожденных от изоиммунизированных женщин, содержание его намного ниже. При этом в пуповинной крови детей с гемолитической болезнью содержание этого витамина значительно ниже, чем у здоровых детей, рожденных также от изоиммунизированных женщин (1 мг% против 1,09 мг% при $P < 0,01$).

Анализируя полученные данные, видно, что у всех беременных женщин, как у неизоиммунизированных, так и у изоиммунизированных, с увеличением срока беременности содержание витамина С снижается, но показатели этого витамина различны у женщин с наличием и отсутствием в крови резус-фактора. Эти данные представлены на рис. 10 и в табл. 13.

Как видно, показатели его более низкие у женщин с отсутствием резус-фактора и самые низкие — у изоиммунизированных женщин, что свидетельствует о более глубоких изменениях в организме этих женщин. В этом отношении данные исследования дополняют ранее про-

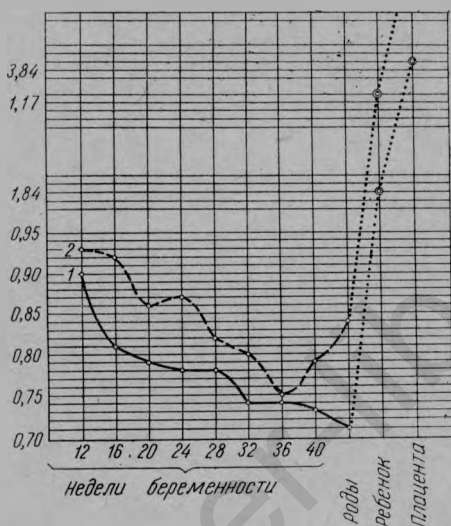


Рис. 10. Содержание витамина С у беременных в течение беременности.

1 — изоиммунизированные женщины; 2 — контрольная группа.

веденные нами, не выявившие нарушения функции нервной системы, коры надпочечников, белкового состава крови.

Более высокое содержание витамина С в плаценте чем в крови матери, объясняется авторами (Б. И. Гольдштейн, 1952; А. А. Ковалевский, 1965, и др.) тем, что плацента — растущий орган. В плаценте изоиммунизированных женщин содержание его ниже, что можно объяснить глубокими морфологическими и гистохимическими изменениями этих плацент, нарушением взаимосвязи между организмом матери и плода. Следствием нарушения этой взаимосвязи является и более низкое содержание этого витамина у детей с гемолитической болезнью. Кроме того, более низкие показатели витами-

Содержание витамина С (в миллиграмм-процентах) в сыворотке крови

Группа женщин	Срок беременности в неделях								Женщины, родившие здоровых детей				Женщины, родившие детей с гемолитической болезнью			
	6—12	13—16	17—20	21—24	25—28	29—32	33—36	37—40	роды		у ребенка	в плаценте	роды		у ребенка	в плаценте
									преждевременные	в срок			преждевременные	в срок		
Беременные с резус-фактором в крови, неизоиммунизированные	0,93	0,92	0,86	0,87	0,82	0,80	0,75	0,79	—	0,83	1,17	0,86	—	—	—	—
Беременные неизоиммунизированные	0,98	0,82	0,80	0,81	0,80	0,76	0,76	0,75	—	0,77	1,12	3,81	—	—	—	—
Беременные, изоиммунизированные	0,90	0,80	0,79	0,78	0,78	0,74	0,74	0,73	0,68	0,72	1,09	3,69	0,73	0,70	1,00	3,10

на С свидетельствуют о нарушении ряда биологических процессов в организме этих новорожденных.

Заслуживают внимания данные исследований у иммунизированных женщин, леченных во время беременности и не леченных. Как отмечалось, более выраженные изменения показателей витамина С были у иммунизированных женщин, родивших детей с гемолитической болезнью. Почти всем им не проводилось лечение во время беременности. В то же время лечившиеся женщины родили здоровых детей и показатели витамина С были у них значительно выше. Это позволяет предположить, что проводимое лечение способствует нормализации обмена веществ у матери и плода. Учитывая многогранность действия витамина С и снижение его у иммунизированных женщин, следует насыщать их организм витамином С во время беременности.

Обнаружив изменения в обмене веществ между организмом матери и плода, мы попытались объективными методами оценить состояние внутриутробного плода при иммунизации организма матери. Для этого использовали метод спектрофотометрического исследования околоплодных вод, фонокардиографию и актографию внутриутробного плода. Последующие две главы и посвящены этим исследованиям.

Амниоцентез и спектрофотометрическое исследование околоплодных вод

В 1950 г. англичанин Bowis предложил с целью диагностики состояния внутриутробного плода при резус-иммунизации матери проводить спектрофотометрическое исследование околоплодных вод, получаемых путем трансабдоминального амниоцентеза. Этот метод приобрел много сторонников (Lilley, 1961, 1963; Freda, 1965, Mayer, Ducas, Rey, 1964; Cassady, Gailliteau, 1967; Gazarek et al, 1967; Connon, 1969, и др.).

Метод основан на том, что при гемолизе крови внутриутробного плода в околоплодные воды выделяется билирубин, а также другие продукты распада гемоглобина. Эти пигменты способны поглощать монохроматический свет волны в интервале 525—375 мкмк. Сумма этих поглощений образует на спектрофотометрической кривой характерный изгиб, названный «пиком» или «горбом» (Alvey, 1964). Пик может иметь различную высоту и ширину, что зависит от концентрации желчных пигментов, рН околоплодных вод. Он может увеличиваться и уменьшаться при повторных исследованиях, которые проводятся с интервалом 1—2 недели при беременности от 28 до 38 недель. Повышение оптической плотности околоплодных вод выражается в относительных единицах и не показывает абсолютного содержания билирубина в околоплодных водах. По спектрофотометрическому графику нельзя определить количественного содержания гемоглобина и билирубина в крови внутриутробного плода, хотя попытки такие имеются.

Так, Алреп с соавторами в 1966 г. предложили эмпирическую формулу для вычисления по спектрофотометрической кривой количества гемоглобина у ребенка при рождении:

$$Y = 16,3 - 51,0X,$$

где Y — уровень гемоглобина; а X — высота пика на спектрофотометрической кривой.

Основная ценность метода заключается в том, что по характеру спектрофотометрической кривой можно заключить, имеется ли в настоящий момент опасность внутриутробной гибели плода или нет, может ли плод еще на какой-то период оставаться в матке или требуется экстренное родоразрешение.

Разработано несколько различных способов классификации спектрофотометрических кривых и оценки их. По способу Альвея вычисляется положительный билирубиновый индекс путем вычитания показателей на длине волн 450 и 574 мкмк (микромикрон). По способу Лиллея пик высчитывается на длине волны 450 мкмк. Наиболее пологие точки кривой соединяют прямой линией и в указанной точке длин волн между ней и прямой проводят вертикаль, длина которой измеряется по миллиметровой бумаге в условном масштабе. Gazarek с соавторами применяли оба метода параллельно. Измерение оптической плотности они проводили в диапазоне длин волн между 350 и 750 мкмк через каждые 10 мкмк. Наивысший подъем кривой отмечали в диапазоне длин волн между 450 и 466 мкмк. Sirbu с соавторами отмечали наивысший пик в диапазоне длин волн между 450 и 460 мкмк и, основываясь на данных литературы, связывали непостоянство пика с изменяющимся рН околоплодных вод, колебаниями в их химическом составе. Ряд авторов предлагают ориентироваться на морфологический вид кривой, так как положение пика не является постоянным (Lewi, Mac Key цит. по Sirbu, 1964).

Классификация спектрофотометрических кривых по различным авторам также неодинакова. Так, по Альвею, имеются четыре категории этих кривых: + — разница оптической затененности 0—0,2; ++ 0,2—0,35; +++ 0,35—0,7; ++++ 0,7 и выше.

По Lilley, спектрофотометрические кривые разделяются на три категории: I — нормальная группа: разница оптической затененности 0,02—0,08; II — легкие повреждения; разница оптической затененности 0,08—0,27; III — тяжелые повреждения; разница оптической затененности 0,275 и выше.

Lewi предлагает четыре категории спектрофотометрических кривых, Mac Key — шесть, Mayer — пять (цит. по Sirbu et al., 1966).

Практически каждый исследователь, занимающийся данным вопросом, пользуется собственной классифи-

кацией полученных данных, устанавливая ее из сопоставления результатов исследования с исходом для плода.

Существенной частью методики является трансабдоминальный амниоцентез. Потенциальные осложнения, связанные с применением этой манипуляции, долгое время стояли на пути внедрения методов исследования околоплодных вод для диагностики состояния внутриутробного плода. Первый вопрос, который возникает в связи с трансабдоминальным амниоцентезом, это — опасность прокола плаценты, что может повести к образованию гематомы, частичной отслойке плаценты, кровотечению в полость амниона. С целью профилактики этого осложнения многие авторы применяют дополнительные методы (тепловой, радиоизотопный, ультразвуковой) обследования беременных с целью установления локализации плаценты. В то же время другие исследователи для выбора точки прокола пользуются исключительно пальпаторным методом (Alpern и др.).

Специальному изучению подвергался вопрос о микро-трансфузиях крови от плода к матери и, наоборот, — при амниоцентезе.

Rubli, Hindemann (1966) указывали на то, что эритроциты плода не всегда обнаруживаются в крови матери, если игла прошла через плаценту, а если не прошла, то и совсем не обнаруживаются. Учитывая данные литературы о том, что каждая беременность сопровождается взаимным проникновением эритроцитов матери в кровоток плода и наоборот, этой опасностью можно пренебречь. Другие осложнения, связанные с амниоцентезом, как, например, преждевременные роды, транзиторная лихорадка, амнионит, повреждение плода, встречаются в небольшом проценте наблюдений (Misenheimer, 1964; Goldstein, Resenstein, Bloomberg, 1966). Повреждения мочевого пузыря и кишечника при трансабдоминальном амниоцентезе, хотя и упоминаются как возможные осложнения, но описание их ни в одной из опубликованных по этому поводу работ не встретилось.

Применение метода трансабдоминального амниоцентеза с последующим исследованием околоплодных вод для диагностики гемолитической болезни внутриутробного плода позволило значительно снизить перинатальную смертность от этого заболевания [по данным Freda (1965), с 25 до 10%].

Освоение метода трансабдоминального амниоцентеза и накопление опыта в отношении его безопасности позволили применять его для диагностики других осложненных беременностей, как, например, при внутриутробной гибели плода (Ravina, Santarelli, 1966), гидрамнионе (Cassady, Gailliteau, 1967, и др.). Кроме того, освоение амниоцентеза открыло путь для внедрения других методов диагностики и лечения в акушерскую практику: например, метода амниографии для диагностики внутриутробной гибели плода (Lain, 1965) и локализации плаценты (Berner, 1967), для диагностики пузырного заноса в ранней стадии (Torres, Pelegrina, 1966). Сюда же относится интраамниальное введение гипертонического раствора вместо извлеченных путем трансабдоминального амниоцентеза околоплодных вод с целью возбуждения родовой деятельности. Овладение методом трансабдоминального амниоцентеза сделало возможным внутриматочное замещение переливание крови плоду в особенно тяжелых случаях гемолитической болезни.

Трансабдоминальный амниоцентез мы делали только в условиях стационара при сроке беременности 32—40 недель, иногда ранее или позднее. Перед манипуляцией производилась тщательная пальпация матки для определения позиции, вида и предлежания плода. Дополнительных исследований с целью локализации плаценты мы не производили. Точку прокола выбирали между головкой и плечиком плода со стороны мелких частей, т. е. справа или слева ниже пупка при головном предлежании плода или в соответствующих точках выше пупка при ягодичном предлежании.

После опорожнения мочевого пузыря и кишечника беременную укладывали на родильную кровать с приподнятым головным концом. При строгом соблюдении правил асептики и антисептики после анестезии передней брюшной стенки 0,5% раствором новокаина в количестве 20 мл производили прокол передней брюшной стенки и матки иглой, как для спинномозговой пункции. Когда в просвете иглы показывались околоплодные воды, к ней присоединяли шприц и набирали 10 мл. Затем иглу извлекали, место прокола закрывали асептической наклейкой и беременную на каталке перевозили в палату с рекомендацией в течение нескольких часов после процедуры соблюдать постельный режим. Если первая порция околоплодных вод была слегка окрашена кровью, ее

выливали и набирали вторую порцию в чистый шприц. Как мы впоследствии убедились, небольшая примесь эритроцитов не оказывает влияния на результат исследования при условии немедленной обработки околоплодных вод. Воды, густо окрашенные меконием или кровью, исследованию не подлежат.

Полученные воды сливали в пробирку, центрифугировали в течение 15 минут со скоростью 4000 об/мин, очищали через бумажный фильтр, после чего помещали в кювету спектрофотометра. Мы проводили исследования на спектрофотометре СФ-4А. В диапазоне длин волн 350—500 мкмк измеряли оптическую плотность амниотических вод по сравнению с дистиллированной водой через каждые 25 мкмк. На основании полученных данных строили график, где по горизонтальной оси откладывали длину волны, а по вертикальной — оптическую плотность. Наивысший пик в наших исследованиях имел место в участке 400—425 мкмк. Измерение пика мы производили по Lilley. На основании сопоставления результатов спектрофотометрического исследования околоплодных вод с исходом для плода мы сочли целесообразным ввести градацию кривых из четырех категорий. Графики, имеющие вид пологой кривой, или графики с незначительным пиком — до 0,01 мы называем нормальными; высота пика 0,01—0,1 — слабые изменения; 0,11—0,3 — умеренные изменения; свыше 0,3 — выраженные изменения. Эти данные представлены на рис. 11а и 11б.

Кроме проб околоплодных вод, полученных при трансабдоминальном амниоцентезе, мы подвергали спектрофотометрическому исследованию воды, полученные у изоиммунизированных беременных женщин в родах и при операции кесарева сечения.

Решение о досрочном родоразрешении принимали на основании сопоставления данных спектрофотометрического исследования околоплодных вод, фонокардиографического и актографического исследований плода, изучения акушерского анамнеза, титра антител в динамике и клинического наблюдения за беременной.

Иногда, когда результаты обследования были благоприятными, беременных после амниоцентеза выписывали домой, но через 7—14 дней они поступали повторно. Отсутствие билирубина в околоплодных водах при повторных исследованиях (2—3 раза на протяжении последних 6—8 недель беременности) в сочетании с другими благо-

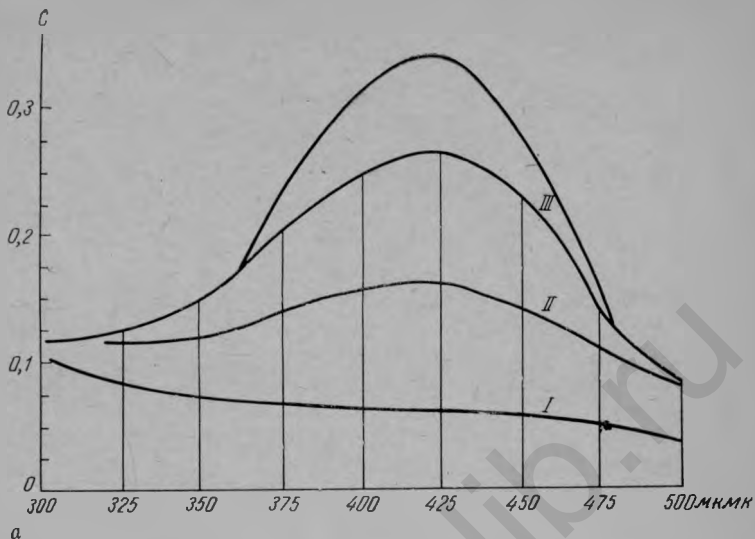


Рис. 11а. Схематическое изображение типов спектрофотометрических кривых.
 I — нормальный график; II — слабые изменения; III — умеренные изменения; верхняя кривая — выраженные изменения.

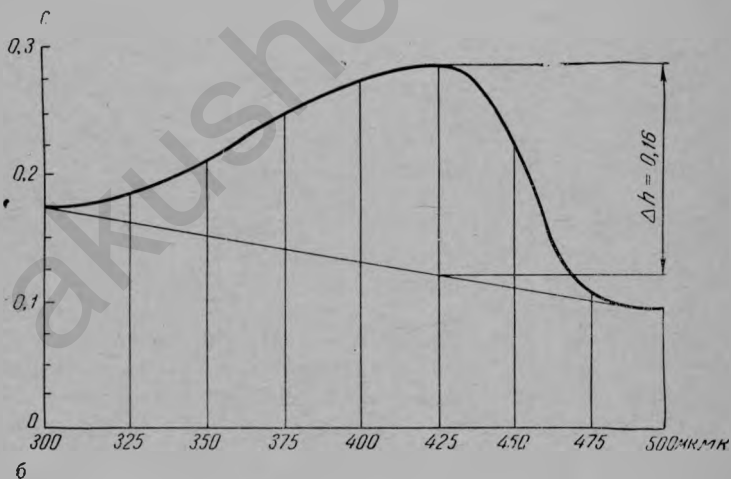


Рис. 11б. Измерения величины пика по Lilley.

приятными показателями позволяло избежать досрочного родоразрешения и довести беременность до срочных родов.

Нами обследовано 139 беременных, из них 21 женщина с резус-фактором в крови (контрольная группа), 32 — с отсутствием резус-фактора, но без антител в течение настоящей беременности (вторая группа), 86 изонмунизированных женщин, у которых во время настоящей беременности в крови определялись антитела-антирезус в различном титре (третья группа).

В контрольную группу, как уже упоминалось, вошла 21 беременная с различными осложнениями во время беременности и родов. Проведено спектрофотометрическое исследование околоплодных вод. Первобеременных было 7, повторобеременных — 14.

Наблюдаемая нами беременность у 14 женщин протекала без осложнений, у 2 — был токсикоз второй половины беременности, у 2 — анемия беременных, у 3 — многоводие. Многоводие у одной женщины развилось в 23 недели беременности, у другой — в 26 недель, у третьей — в 35 недель; у первых двух была многоплодная беременность (двойня). Лечение многоводия проводилось, помимо назначения антибиотиков и диуретических средств, путем извлечения значительного количества околоплодных вод с помощью трансабдоминального амниоцентеза. У одной женщины лечение не дало эффекта и беременность была прервана двухмоментно в 26 недель. Вторая беременная была выписана домой в удовлетворительном состоянии и поступила повторно через месяц в связи с преждевременными родами при сроке беременности 30—31 неделя. У третьей женщины беременность закончилась срочными родами живым плодом. Остальным 11 беременным этой группы сделали операции кесарева сечения по различным акушерским показаниям.

За исключением двух, о которых сказано выше (поздний аборт и преждевременные роды), 18 женщин родили 19 здоровых детей. Состояние плода при рождении по шкале Апгар оценено в 10 баллов у 11, в 8—9 баллов — у 6, в 7 баллов — у 2. Последние два ребенка были извлечены с помощью вакуум-экстрактора в связи с явлениями внутриутробной асфиксии в родах. Содержание гемоглобина в капиллярной крови при рождении у всех детей этой группы было в пределах 101—144 единиц. Все дети вскармливались грудью, хорошо прибав-

ляли в весе. Ни у одного ребенка из 19 не отмечалось увеличения печени и селезенки, пастозности кожных покровов. Суббактериальность кожных покровов, появлявшаяся на 3—4-е сутки после родов, носила физиологический характер. Все дети выписаны из стационара здоровыми.

В данной группе у 20 из 21 беременных произведено 25 спектрофотометрических исследований околоплодных вод. У 15 женщин однократно, у 5 — повторно. Десять проб околоплодных вод получены при операции кесарева сечения, 15 — при трансабдоминальном амниоцентезе. Показаниями к амниоцентезу у 6 беременных было анамнестическое перенашивание беременности, у 3 — острый гидрамнион, у 3 — отягощенный акушерский анамнез и необходимость получить дополнительную информацию о состоянии плода перед операцией кесарева сечения. Десяти беременным амниоцентез произведен однократно, трем — по 2 раза. При повторных проколах интервалы между ними составляли от 3 до 14 дней. Объем одномоментно извлеченных вод при многоводии от 1000 до 4000 мл, в остальных наблюдениях — по 10 мл. Ни в одном наблюдении не отмечалось осложнений после амниоцентеза в виде преждевременных родов. У 3 женщин во время кесарева сечения мы имели возможность осмотреть матку непосредственно после амниоцентеза. Однако ни разу не удалось обнаружить на серозной оболочке матки изменений, указывающих место прокола.

При спектрофотометрическом исследовании околоплодных вод у женщин с резус-фактором в крови мы получали в основном низкие цифры оптической плотности по сравнению с дистиллированной водой. Например, 350 мкмк — 0,35; 0,83; 400 мкмк — 0,30; 0,78; 425 мкмк — 0,28; 0,67; 450 мкмк — 0,25; 0,63; 500 мкмк — 0,15; 0,40.

В «критическом» участке при длине волны 400—425—450 мкмк имеется последовательное снижение оптической плотности вод, что при графическом изображении давало пологую кривую, которую мы классифицировали как «нормальную» (рис. 12), 400 мкмк — 0,93, 425 мкмк — 0,80, 450 мкмк — 0,76. В этой группе женщины мы ни у одной не получили повышения оптической плотности околоплодных вод в диапазоне длин волны от 400 до 450 мкмк.

Таким образом, в группе беременных с резус-фактором в крови при спектрофотометрическом исследовании околоплодных вод мы не отметили присутствия в них желч-

ных пигментов, что выражалось бы в повышении оптической плотности исследуемых вод по сравнению с дистиллированной водой в участке длин волн 400—450 мкмк, графически имеющей вид пика. Этому соответствовало во всех наблюдениях рождение детей без признаков гемолитической болезни.

Спектрофотометрическое исследование околоплодных вод проводилось у 32 беременных с отсутствием резу-

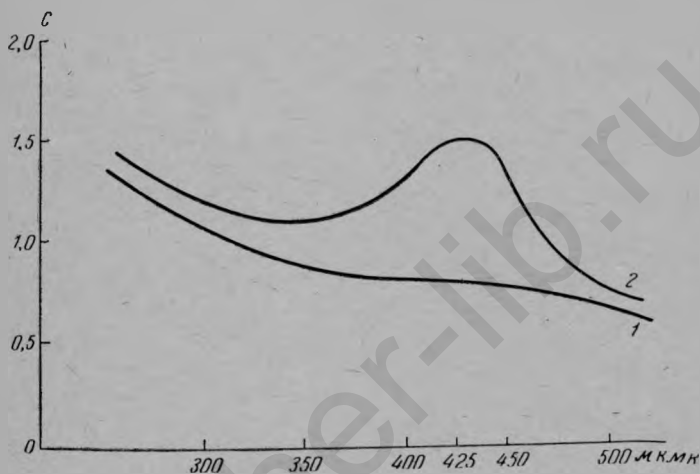


Рис. 12. Схематическое изображение «нормальной» спектрофотометрической кривой (1) и кривой с наличием абсорбционного пика (2).

фактора в крови, без антител. Первобеременных было 9, повторнобеременных — 23. Из 65 наблюдаемых женщин у 15 (из 23) повторнобеременных беременность закончилась искусственным абортom, у 20 — самопроизвольным абортom, у 2 — антенатальной гибелью плода, у 3 — преждевременными родами, у 25 — родами в срок. Случаев мертворождений было 5, в одном из них смерть связана с интранатальной асфиксией плода при ягодичном предлежании его, в двух — с гемолитической болезнью плода. Смерть новорожденных отмечена в анамнезе у 6 женщин. В одном случае причина ее не известна, в двух — глубокая недоношенность плода, в одном — гемолитическая болезнь новорожденного; один ребенок, перенесший гемолитическую болезнь, умер на 18-е сутки

от двусторонней пневмонии. Всего от 65 беременностей, имевших место в прошлом, 23 повторнوبرеменные имеют 15 здоровых детей. Таким образом, несмотря на отсутствие в крови беременных антител при настоящей беременности, в анамнезе некоторых из них имеются указания на изоиммунизацию организма беременной. Беременность протекала без осложнений у 12 женщин, у 20 — отмечались различные осложнения беременности (токсикозы, угроза прерывания беременности в разные сроки, гипотония, сопутствующие заболевания в виде катара верхних дыхательных путей, дизентерия).

Несмотря на отсутствие в крови антител, 5 беременным проводили профилактическое лечение глюкозой, бромидом, новокаином и витамином В₁₂ от одного до трех курсов в связи с отягощенным акушерским анамнезом.

Из 32 беременных у 14 наступили самостоятельные роды в срок, у 9 — искусственно вызывали родовую деятельность в 38—42 недели беременности, у одной — наступили преждевременные роды, у 8 — предпринято родоразрешение путем кесарева сечения по различным акушерским показаниям (стойкая слабость родовой деятельности в сочетании с преждевременным отхождением вод, ригидностью шейки матки, состоянием после ранее перенесенного кесарева сечения и др.).

Исходы для плода были следующие: у 32 беременных родились 33 ребенка, из которых 29 были без признаков асфиксии; состояние новорожденных по шкале Апгар оценено у каждого в 8—10 баллов. У 2 рожениц, которым производилась вакуум-экстракция плода в связи с интранатальной асфиксией во втором периоде родов, состояние детей при рождении оценено в 6—7 баллов (оживлены через 2—3 минуты). Один ребенок родился мертвым из-за выпадения петель пуповины. Случаев мертворождений, связанных с гемолитической болезнью новорожденных, в этой группе не было. Ни у одного ребенка при рождении не отмечено увеличения печени или селезенки, отека кожи. Содержание гемоглобина и билирубина в пуповинной крови было в пределах нормы. Период новорожденности протекал без осложнений у всех детей.

В данной группе беременных (32 женщины с отсутствием резус-фактора, без наличия антител) выполнено 40 спектрофотометрических исследований околоплодных вод. Осложнений при амниоцентезе и в этой группе

женщин мы не отметили. Две беременные после произведенной процедуры выписаны домой на 7—14-й день. Осложнений в течение родов и послеродового периода у женщин, перенесших амниоцентез, не наблюдалось.

При спектрофотометрическом исследовании околоплодных вод у всех беременных отмечались или последовательное снижение оптической плотности вод в каждой последующей точке измерения, или совпадающие цифры относительной оптической плотности в «критических» точках длин волн 400—425—450 мкмк. Например, при длине волны 400 мкмк — 0,30, 0,65; при длине волны 425 мкмк — 0,30, 0,60; при длине волн 450 мкмк — 0,28, 0,60. То есть при графическом изображении получены пологие кривые, свидетельствующие об отсутствии в водах продуктов распада гемоглобина.

Таким образом, и в этой группе наблюдаемых, как и в группе беременных с резус-фактором в крови, «нормальные» спектрофотометрические кривые регистрировались во всех, без исключения, случаях при рождении здоровых детей. Спектрофотометрические исследования околоплодных вод проводились также у 86 беременных, у которых в течение настоящей беременности в крови определялись изоиммунные антитела в различном титре. Только у 11 женщин этой группы беременность была первой, у остальных — повторной, причем преобладали женщины многорожавшие и многобеременевшие.

Течение настоящей беременности было неосложненным у 45 беременных из 75, у остальных — имелись различные осложнения (токсикозы первой и второй половины беременности, угроза прерывания беременности, транзиторная гипертония, анемия и др.). 61 женщине в течение беременности проводилось лечение по поводу изоиммунной несовместимости крови матери и плода; 49 из них лечили по методу, предложенному В. А. Шилейко (от одного до четырех курсов лечения). Остальным беременным назначали витамины, антианемические препараты, глюкозу, заменное переливание крови.

Исход беременности был различным: у 22 женщин беременность была нормальной и родовая деятельность развивалась самостоятельно, у 8 женщин было перенашивание беременности, в связи с чем проводилось возбуждение родовой деятельности, у 4 женщин произошли преждевременные роды. У остальных 52 из 86 беремен-

ных производилось возбуждение родовой деятельности в срок беременности от 32 до 40 недель по показаниям изоиммунной несовместимости крови матери и плода. У 5 изоиммунизированных женщин предпринято родоразрешение путем кесарева сечения по комплексу акушерских показаний. Примерно у половины таких женщин родились дети без признаков гемолитической болезни.

В этой группе произведен 131 спектрофотометрический анализ околоплодных вод; 58 проб вод получены при трансабдоминальном амниоцентезе, остальные — в родах и при операции кесарева сечения. Однократное исследование околоплодных вод было произведено у 39 женщин (по 2 раза — у 28, по 3 раза — у 12).

При исследовании околоплодных вод у 42 изоиммунизированных беременных получены пологие спектрофотометрические кривые, которые мы классифицировали как «нормальные». У этих женщин родилось 40 здоровых детей (27 с резус-фактором в крови и 13 с отсутствием резус-фактора), один ребенок перенес гемолитическую болезнь в легкой желтушной форме (заболевание развилось на 5-е сутки после рождения и на 2-й день кормления грудью), один ребенок умер от причин, не связанных с гемолитической болезнью.

У 12 беременных при исследовании околоплодных вод получены спектрофотометрические кривые типа «слабые изменения», имеющие пик величиной 0,01—0,1. У этих женщин родилось 12 детей, 11 из которых перенесли гемолитическую болезнь и выздоровели, один умер от причин, не связанных с гемолитической болезнью.

У 21 женщины при спектрофотометрическом исследовании околоплодных вод получены кривые типа «умеренные изменения» с величиной пика 0,11—0,2—16; 0,21—0,3—5. Все дети, родившиеся от этих женщин, перенесли гемолитическую болезнь в более тяжелой форме, чем предыдущие; двое детей умерли от гемолитической болезни.

У 11 беременных при исследовании амниотических вод получены спектрофотометрические кривые типа «выраженные изменения». Только 3 детей в этой группе удалось вылечить от гемолитической болезни; 5 детей умерли от этого заболевания, а 3 детей погибли антенатально в сроки беременности 24—25 недель (2 ребенка) и 40 недель (один ребенок).

Таким образом, и в этой группе беременных довольно высокая степень точности примененного нами теста — спектрофотометрического исследования околоплодных вод — для выяснения степени повреждения плода гемолитической болезнью. Осложнений от трансабдоминального амниоцентеза и в этой группе беременных мы не наблюдали.

Таким образом, спектрофотометрическое исследование околоплодных вод в случаях изоиммунной несовместимости крови матери и плода является ценным диагностическим и прогностическим тестом, с помощью которого мы неоднократно в течение беременности можем получить информацию о состоянии внутриутробного плода, проследить в динамике за степенью повреждения его гемолитической болезнью, и по комплексу показаний, включающих результаты спектрофотометрического исследования околоплодных вод, решить вопрос о досрочном родоразрешении. Так, во всех наблюдениях «нормальный» спектрофотометрический график, полученный при исследовании околоплодных вод, свидетельствует об отсутствии угрозы внутриутробной гибели плода. Появление в околоплодных водах билирубина, что отражается на спектрофотометрической кривой в виде абсорбционного пика, свидетельствует о гемолитической болезни плода. Повышение спектрофотометрического пика до 0,3 и выше относительных единиц делает сомнительным прогноз в отношении жизни плода. На основании ознакомления с имеющимися источниками литературы и на собственном опыте мы убедились в том, что трансабдоминальный амниоцентез при вдумчивом подходе к этой манипуляции и овладении ее техникой проходит без осложнений.

Фонокардиография и актография внутриутробного плода у изоиммунизированных женщин

Учитывая, что методы дородовой диагностики резус-принадлежности плода и наличия резус-конфликта разработаны еще недостаточно, ряд авторов используют информацию, исходящую от плода, по которой судят о его функциональном состоянии и тяжести внутриутробного заболевания.

Так, Сеч (1953) диагностически и прогностически важным признаком развивающейся гемолитической болезни плода считает анемический шум сердца плода. Из 115 сенсibilизированных беременных у 24 сердцебиение плода прослушивалось с шумом. При последующем наблюдении установлено, что 22 ребенка родились с гемолитической болезнью, из них умерли 12 (в этих случаях шум был слышен на протяжении 5—10 дней).

Другие же авторы считают одним из признаков внутриутробного поражения плода угрожающую асфиксию. Л. Ф. Рожнова (1958) наблюдала ее у 6,4%, О. П. Баукова (1963) — у 33% изоиммунизированных беременных. Угрожающая внутриутробная асфиксия может проявиться изменением ритма сердечных тонов, их глухостью или звонкостью, неравномерностью звучания тонов, слабым или бурным шевелением плода (Р. С. Мирсагатова, 1955; Л. С. Персианинов, 1959; С. П. Виноградова, Л. В. Тимошенко, 1961; Г. А. Паллади и С. В. Михлина, 1962; А. С. Мордухович, 1963, и др.). Однако применяемое в акушерстве выслушивание сердцебиения плода при помощи стетоскопа не может удовлетворить клинициста, так как позволяет уловить только грубые изменения, свидетельствующие не о начальных, а о выраженных стадиях гипоксии плода (А. Б. Кречетов, 1959; Л. С. Персианинов и Т. В. Червакова, 1962; Т. В. Червакова, 1964; В. И. Грищенко, 1964; В. В. Москалева, 1966; С. П. Терешкова, 1966, и др.).

Субъективный характер слухового восприятия и ненадежность определения временных соотношений при вы-

слушивании издавна побуждали исследователей к поискам и разработке более точных объективных методов исследования характера сердцебиения плода и его двигательной активности. Такими методами исследования являются фонокардиография и наружная механогистерография.

Однако несовершенство аппаратуры, отсутствие четкого представления о задачах и возможностях метода и недостаточный опыт ограничивали область применения фонокардиографии.

В последние годы рядом авторов внесено большое количество изменений и усовершенствований в методику регистрации сердцебиения плода, создана специальная аппаратура для записи тонов сердца плода, дающая записи хорошего качества (Л. И. Шванг, Г. Ф. Кудряшов и В. И. Трофимов, 1956; Lian, Colbin et Minoti, 1938; Hellman, Johnson, Tolles, Tones, 1961).

Фонокардиограмма представляет собой графическое изображение звуковых явлений, возникающих в момент внезапного изменения состояния сердца плода при сокращении и расслаблении мышц сердца (А. Б. Кречетов, 1959). Фотокардиограмма состоит из двух групп колебаний (I и II тоны), из которых первая группа колебаний (I тон) обычно больше по амплитуде (Л. И. Шванг и Н. Н. Константинова, 1959). Так называемые тоны сердца на самом деле являются короткими, быстро затихающими шумами. Возникают они, как правило, в момент внезапного изменения состояния сердца при переходе от одного периода сердечного цикла к другому. По частотному спектру эти звуки представляют собой сложные по форме колебания от 20 до 800 гц.

подавляющая часть энергии тонов сердца приходится на частоту, не превышающую 150—200 гц. В патологических случаях в образовании тонов сердца значительное участие могут принимать составляющие более высокие частоты (Holdak, Wolf, 1964).

Фонокардиография значительно расширяет возможность исследования звуков сердца, позволяет использовать для этого не только слух, но и зрение. Возможность длительно, в необходимых случаях повторно изучать фиксированные изображения облегчает количественную оценку исследуемых явлений (Stacey, 1962) и значительно повышает достоверность соответствующих заключений.

Запись на движущихся с определенной скоростью лентах создает условия для детального анализа временных сообщений. Результаты исследования носят документальный характер, что обеспечивает динамическое наблюдение (Holdak, Wolf, 1964). Чувствительность фонокардиографов может превзойти чувствительность органов слуха при выслушивании плохо воспринимающих непродолжительные звуки с помощью стетоскопа. Звуки, отдаленные друг от друга короткими промежутками времени, могут восприниматься как один звук. Более сильный звук может помешать восприятию следующего за ним слабого. Во всех подобных случаях фонокардиография помогает обнаружить звуки, не воспринимаемые аускультативно.

При выслушивании оценка интенсивности проводится грубо. Она не удовлетворяет потребностям клинической практики, особенно если это касается динамического наблюдения. В отношении особых и низких звуков, какими являются звуки сердца, разница в интенсивности может быть установлена только тогда, когда один из двух последовательно выслушиваемых звуков не менее как в $1\frac{1}{2}$ —3 раза интенсивнее другого. Что касается звуков, не следующих один за другим, то здесь возможности аускультации оказываются еще меньшими (Davis, 1958).

Фонокардиография позволяет осуществлять объективный контроль за сердечной деятельностью плода, выявить и изучить ранее не выслушиваемые методом аускультации симптомы начинающейся асфиксии, своевременно провести необходимые лечебные мероприятия и объективный контроль за эффективностью лечения (А. Б. Кречетов, 1959; Л. С. Персианинов и Т. В. Червакова, 1962; Л. М. Аккерман, 1964; Т. В. Червакова, 1964; В. И. Грищенко, 1964; В. В. Москалева, 1966; С. П. Терешкова, 1966). Фонокардиография приобретает существенное диагностическое значение особенно тогда, когда состояние плода регистрируется не только в условиях покоя, но и при сопоставлении его сердечной деятельности с двигательной активностью, а также во время проведения у беременных легких функциональных проб (М. Л. Гармашева, 1962; Л. С. Персианинов, 1963). В последние годы появилось значительное количество работ, посвященных изучению сердечной деятельности плода с помощью фонокардиографии и электрокардиографии (Л. С. Персианинов и др., 1963; Е. С. Стальненко,

Л. Б. Гутман, 1964; Я. В. Метакса, 1964; С. А. Немирэвская, 1964; В. И. Бенюмов, 1965; Р. С. Капралова, 1965, и др.). Все авторы приходят к заключению, что фонокардиография является ценным и объективным методом исследования состояния плода. Что же касается состояния плода у изоиммунизированных женщин, то этому вопросу посвящено незначительное число работ. Некоторые данные о состоянии плода при резус-конфликте впервые были получены А. Б. Кречетовым (1959). У 9 женщин, у которых впоследствии плод погиб внутриутробно или наступила его асфиксия, автор наблюдал снижение двигательной активности плода, уменьшение частоты сердцебиения и отсутствие изменения сердечного ритма при шевелении плода. Среди наблюдавшихся им беременных у 3 была кровь с отсутствием резус-фактора.

Л. И. Аккерман (1964) изучал изменения сердцебиения и двигательной активности плода в первом периоде родов и их клиническое значение при нормальной беременности. Он провел 42 исследования у 23 рожениц с отсутствием в крови резус-фактора, у которых беременность и роды протекали без осложнений. Автором установлено, что у плода, у которого после рождения не было клинических проявлений гемолитической болезни, средняя частота сердцебиения в интервале между схватками, внутриминутные колебания сердцебиения и число шевелений были такими же, как и у здорового плода от рожениц с резус-фактором в крови. Однако средняя частота сердцебиения при шевелении у плода рожениц с отсутствием резус-фактора в крови была большей ($20,4 \pm 0,5$ удара в минуту), чем у здорового плода контрольной группы ($16,9 \pm 1,2$ удара в минуту), где $P < 0,01$, т. е. каждое шевеление плода сопровождалось более выраженной тахикардией. Во время схваток брадикардия у плода, у которого не было клинических проявлений гемолитической болезни, наблюдалась в 24,5%, в то время как у здорового плода контрольной группы — в 5,9%.

У плода, родившегося с гемолитической болезнью, отмечались небольшие внутриминутные колебания сердцебиения и малое число шевелений. Автор указывает на то, что эти симптомы наблюдались столь часто, что их можно было использовать для пренатальной диагностики гемолитической болезни. Во время схваток брадикардия в таких случаях наблюдалась так же часто, как и у

здоровых плодов. Наблюдения Л. И. Аккермана показали, что интранатальная смерть плодов у рожениц с отсутствием резус-фактора в крови отмечалась редко. Причина этого факта пока не выяснена.

В. Е. Дашкевич (1965) приводит результаты 67 исследований состояния плода, полученные методом фоно- и электрокардиографии у 52 беременных, в том числе у 47 женщин с отсутствием резус-фактора в крови. Исследование включало запись электрокардиограмм матери и плода, а также — фонокардиограмм последнего. Автор наблюдал, что у несенсибилизированных беременных с отсутствием резус-фактора, как и у беременных с резус-фактором в крови, существенных изменений в комплексе QRS и фонокардиографической кривой не выявлено. Характерной особенностью кардиограмм плода беременных, сенсибилизированных к резус-фактору, является превышение продолжительности систолы над диастолой, особенно в случаях высокой степени сенсибилизации. На фонокардиографической кривой отчетливо регистрируется аритмия, усиливается нечистота тонов, систолический и диастолический шумы. В некоторых случаях отдельные сердечные комплексы выявляются с трудом. Автор считает, что появление на фонокардиограмме признаков гипоксии миокарда при нарастании титра антител в крови матери в последние недели беременности должно служить сигналом для преждевременного родоразрешения, наилучшим сроком которого, по его данным, является 37—38 недель. В. В. Москалева (1966) обнаружила фонокардиографические изменения у 9 плодов, которые она относит за счет изоантитенной несовместимости крови матери и плода. Это проявлялось глухостью тонов (1), их расщеплением (3), систолическим шумом (4) и экстрасистолией (1), что автор считает следствием возможной интоксикации и анемии плода.

Наиболее полное исследование сердечной деятельности плода проведено В. М. Сидельниковой (1966). Автором производилась синхронная запись электрокардиограмм и фонокардиограмм плода на поликардиографе системы «Галилео». Всего обследовано 109 резус-иммунизированных беременных.

Обследование показало, что изменения сердечной деятельности плода, выявляемые с 18—20 недель беременности, являются показателем ухудшения его состояния при гемолитической болезни; отклонения на электрокар-

диограммах и фонокардиограммах в некоторых наблюдениях предшествовали серологическим изменениям в крови матери. Автор считает, что частота сердцебиения плода во время беременности не отражает степени хронической гипоксии и при различных формах гемолитической болезни колеблется в физиологических пределах. Проведение функциональных проб выявляет в большинстве наблюдений снижение (вплоть до полного отсутствия) и извращение ответной реакции сердечной деятельности у плодов с наиболее тяжелыми формами гемолитической болезни. Изменения числа колебаний, частоты сердцебиения плода за 5 секунд являются показателями степени тяжести гемолитической болезни. По мере нарастания заболевания число колебаний частоты сердцебиения плода снижается от $4,5 \pm 0,4$ удара в минуту у здоровых плодов, до $2,0 \pm 0,4$ удара в минуту — у плодов с отечной формой гемолитической болезни. На электрокардиограммах плодов при гемолитической болезни изменения выражаются в удлинении комплекса *QRS*, в снижении вольтажа зубца *R*, в изменении морфологии зубца *R*. На фонокардиограммах плодов с гемолитической болезнью выявляются признаки, свойственные хронической гипоксии плода: неравномерная громкость и длительность тонов, различный характер затухания звука, появление систолического шума непостоянного характера. Тяжесть изменений на фонокардиограмме нарастает вместе с тяжестью гемолитической болезни. Динамика изменений сердечной деятельности плода под влиянием проведенного лечения имеет существенное диагностическое значение. Отсутствие улучшения сердечной деятельности под влиянием профилактического лечения наблюдается у плодов с тяжелыми формами гемолитической болезни. Улучшение сердечной деятельности является благоприятным прогностическим признаком. Таким образом, благодаря внедрению электрофизиологических методов исследования значительно расширились диагностические возможности в оценке состояния плода. Однако они еще недостаточно изучены применительно к изоиммунизированным женщинам. Если изучение сердечной деятельности плода у изоиммунизированных женщин с помощью электрокардиографии и фонокардиографии проведено у достаточного числа наблюдаемых, то фонокардиография в сочетании с актографией носит еще единственный характер.

Выявив описанные изменения во взаимоотношениях организмов матери и плода, мы решили проследить, как эти изменения отражаются на функциональном состоянии плода. С этой целью нами были обследованы 151 беременная и их плоды.

У беременных определяли группу крови, резус-фактор и ежемесячно наличие антител в крови и их титр. Производили анализы крови, мочи, реакции на токсоплазмоз, листериоз, реакции Вассермана и Закса—Витебского. Большая часть беременных получала лечение, направленное на снижение изоиммунизации по разработанному нами методу. При наличии отягощенного акушерского анамнеза, высокого титра антител производили возбуждение родовой деятельности за 3—4 недели до предполагаемого срока родов. Специальные исследования плода включали в себя изучение его сердечной деятельности по данным фонокардиографии и двигательной активности на основании актографии. В течение беременности эти исследования проводили 3—5 раз: в 25—30 недель, 31—34 недели, 35—38 недель, 39 и 40 недель, если беременность не прерывалась ранее этого срока. Обе методики выполнялись на 5-канальном электрокардиографе ЭКГ-5-01 с фонокардиографической приставкой ФКГ-01, в качестве актографа был использован сфигмограф SF-2, к каналу которого подключается капсула (аналогичная капсуле А. Б. Кречетова, 1959). В конечном итоге на ленте получали следующую фотозапись: на 1-м канале — электрокардиограмму матери в одном из стандартных отведений, на 2—3—4-м каналах с последующей регистрацией в пяти частотных характеристиках — фонокардиограмму плода, т. е. регистрировался весь частотный диапазон, на 5-м канале — актограмму плода.

При анализе полученных записей определяли следующие показатели: среднюю частоту сердцебиения, действительную длительность механической систолы, колебания сердечного ритма в короткие отрезки времени, изменение сердцебиения на функциональную пробу, среднюю частоту шевеления плода, изменение сердцебиения при шевелении. Фонокардиографические и актографические записи сопоставляли с состоянием новорожденных. Сразу после рождения у новорожденных определяли группу крови, резус-принадлежность, количество гемоглобина пуповинной и периферической крови и билирубина в пуповинной крови. До момента выписки из стационара про-

водилось клиническое наблюдение за состоянием новорожденного. Определяли клинический анализ крови в динамике. При наличии гемолитической болезни проводили переливание свежей консервированной резус-отрицательной крови пуповинным методом из расчета 120—150 мл на 1 кг веса ребенка. В дальнейшем по показаниям проводили повторные заменные переливания крови или дробные гемотранфузии. Одновременно назначали лекарственную терапию (витамины С, В₁, В₁₂, камполон, антианемин, глютаминовая кислота, кислородотерапия).

Для выяснения влияния изоиммунизации на функциональное состояние плода, в частности на его сердечную деятельность и двигательную активность, необходимо было установить диапазон физиологических изменений этих показателей у здоровых неизоиммунизированных женщин. Учитывая изложенное, нами было решено проследить течение беременности, родов и состояние плода и новорожденного у 20 неизоиммунизированных женщин с резус-фактором (первая контрольная группа) и у 15 с отсутствием резус-фактора в крови.

Вторую группу составили 80 женщин с отсутствием резус-фактора в крови, с отягощенным акушерским анамнезом, родивших здоровых детей с наличием резус-фактора в крови. Поскольку у 48 женщин этой группы в сыворотке крови определялись противорезусные антитела, то нам представлялось целесообразным проанализировать характер сердечной деятельности и двигательной активности плодов в зависимости от наличия антител в сыворотке крови матери. С этой целью описанная группа была разделена на две подгруппы: первая — женщины с отсутствием резус-фактора и без наличия антител в сыворотке крови; вторая — женщины с отсутствием резус-фактора и с наличием антител в сыворотке крови.

У женщин первой подгруппы иммунизация клинически не выявлялась. Однако наличие в анамнезе значительного числа самопроизвольных абортов (24), гемолитической болезни у 5 детей (причем 3 из них погибли) дает нам право считать, что часть этих женщин была иммунизирована к резус-фактору, хотя антитела в сыворотке крови и не определялись. У женщин второй подгруппы изоиммунизация была значительно выше, чем в первой подгруппе. Причиной изоиммунизации в большинстве случаев служили предыдущие беременности и у некоторых — перенесенная гемотранфузия без учета резус-

принадлежности. Акушерский анамнез был значительно отягощен. Из прошлых беременностей только $\frac{1}{4}$ закончилась рождением здоровых детей. Титр антител у них колебался от 1:2 до 1:64. Что касается его динамики, то у 31 женщины к концу беременности он снизился, у 11 — не изменился и у 6 — повысился.

Третью группу составили 36 изоиммунизированных женщин с отсутствием резус-фактора в крови, родивших детей с гемолитической болезнью. У этих женщин гемотрансфузия являлась более частой причиной изоиммунизации. Титр антител колебался от 1:2 до 1:512. У одной женщины в течение беременности антител в сыворотке крови не обнаруживали. Акушерский анамнез был значительно отягощенным. Из предыдущих беременностей лишь $\frac{1}{7}$ закончилась рождением здоровых детей. Во время беременности и родов у женщин данной группы у значительного числа (у 21) были осложнения. Самым частым осложнением во время беременности являлся угрожающий аборт, токсикозы первой и второй половины беременности. В ряде случаев имелось сочетание этих осложнений.

Изучение титра антител показало, что к концу беременности у 14 беременных он уменьшился, у 17 — не изменился и у 4 — увеличился. У одной женщины антител в сыворотке крови в течение беременности не обнаружили. У 13 женщин роды наступили в срок, у 23 — преждевременные (в 35—38 недель), у одной — спонтанные преждевременные роды, 22 беременным производилось возбуждение родовой деятельности.

При изучении полученных данных у плодов контрольной группы было установлено, что характер сердечной деятельности и двигательной активности в значительной мере зависит от срока беременности. Так, с увеличением срока беременности сердцебиение плода замедляется со $151,1 \pm 1,1$ удара в минуту в 25—30 недель беременности до $142,8 \pm 1,8$ удара в минуту в 39—40 недель беременности.

При определении колебаний частоты сердечного ритма в короткие отрезки времени (5 секунд) нами было установлено, что он не остается постоянным у одного и того же плода. При этом со сроком беременности эти колебания увеличиваются с $2,9 \pm 0,3$ удара в минуту в 25—30 недель беременности до $5,2 \pm 0,4$ удара в минуту в 39—40 недель беременности, т. е. сердечный ритм становится

более лабильным, что в свою очередь свидетельствует о нарастающих компенсаторных возможностях сердечной деятельности плода.

С увеличением срока беременности изменяется и характер рефлекторной взаимосвязи организмов матери и плода. Об этом свидетельствует тот факт, что к концу беременности в ответ на задержку дыхания матерью на выдохе плод реагирует более бурным учащением сердечного ритма, чем в ранние сроки беременности.

Двигательная активность плода подвержена значительным индивидуальным колебаниям. Однако, несмотря на это, имеется явная тенденция к снижению двигательной активности плода к концу беременности. Что же касается изменения сердцебиения плода при шевелении, то наши исследования показали, что каждое шевеление плода сопровождается учащением сердечного ритма. При этом с увеличением срока беременности тахикардия при шевелении плода увеличивается с $9,2 \pm 0,8$ удара в минуту в 25—30 недель беременности до $16,2 \pm 1,4$ удара в минуту в 39—40 недель беременности.

При изучении длительности механической систолы было установлено, что на протяжении беременности она не подвергается значительным изменениям и зависит от собственного ритма сердцебиения плода. Чем выше собственный ритм, тем короче механическая систола. Необходимо отметить, что максимальное отклонение действительной длительности механической систолы по сравнению с рассчитанной по формуле Ильина, Персианинова, Савельевой (1962) ни разу не превышало 0,02 секунды. Таким образом, результат наших исследований свидетельствует о том, что характер сердечной деятельности и двигательной активности плода (при неосложненной беременности) в разные сроки беременности существенно отличается от характера сердечной деятельности и двигательной активности в более поздние сроки беременности. Это отличие обязано, по-видимому, изменению лабильности нервных центров и повышению компенсаторных реакций плода. Выявленная определенная зависимость между сроком беременности и характером сердечной деятельности, а также двигательной активности должна служить дополнением в оценке функционального состояния плода.

При анализе полученных данных у плодов с отсутствием резус-фактора в крови было установлено, что пока-

затели, характеризующие их сердечную деятельность и двигательную активность, статистически не отличались от показателей у плодов контрольной группы. Поскольку их матери во время данной беременности получали профилактическое лечение, это дает нам право полагать, что проводимое лечение не оказывает отрицательного влияния на плод.

При изучении сердечной деятельности и двигательной активности плодов (с резус-фактором у женщины, с отсутствием резус-фактора и без антител в сыворотке крови), родившихся без клинических проявлений гемолитической болезни, было установлено, что до 38 недель беременности показатели сердечной деятельности и двигательной активности статистически не отличались от показателей у плодов контрольной группы ($P > 0,05$), а в 39—40 недель у этих плодов выявлены значительные изменения функционального состояния. Так, колебания сердечного ритма в короткие отрезки времени были значительно большими, чем у плодов контрольной группы; во время физиологической пробы у этих плодов тахикардия была выше, чем у плодов контрольной группы. Значительной была средняя величина учащения сердцебиения при шевелении плода, т. е. каждое шевеление сопровождалось более выраженной тахикардией. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о повышенной реактивности плодов этой подгруппы. Поскольку у женщины данной подгруппы во время беременности не было таких осложнений, которые могли бы отразиться на состоянии плода, то можно допустить, что все эти изменения, наблюдавшиеся со стороны сердечной деятельности у плодов, возникли в результате несоответствия крови матери и плода по резус-фактору.

При изучении сердечной деятельности и двигательной активности здоровых плодов у изоиммунизированных женщин были выявлены значительные отклонения от нормы.

Так, хотя средняя частота сердцебиения у плодов (для всей группы) была примерно такая же, как и у плодов контрольной группы, однако общий диапазон колебаний был значительно большим.

При определении колебаний сердечного ритма плода в короткие отрезки времени обнаружено, что, начиная с 25 недель беременности и до конца ее, они были большими, чем в контрольной группе. При этом с увеличени-

ем срока беременности эта разница становилась более выраженной. Так, если в 25—30 недель беременности эти колебания были $3,2 \pm 0,3$ удара в минуту ($P > 0,05$), то в 39—40 недель беременности — $7,3 \pm 0,6$ удара в минуту ($P < 0,001$). Эти цифры свидетельствуют о значительном нарушении сердечного ритма плода.

Что касается длительности механической систолы, то она статистически не отличалась от показателей у плодов контрольной группы ($P > 0,05$).

Значительные изменения были обнаружены при изучении ответной реакции сердечной деятельности плода на функциональную пробу. В ответ на задержку дыхания плод реагировал более выраженной тахикардией. Разница этих показателей статистически выявлялась с 31—34-й недели беременности.

Анализ двигательной активности этих плодов показал, что в 35—38 недель и 39—40 недель беременности плод шевелился чаще, чем в контрольной группе. Средняя величина учащения сердцебиения при шевелениях в конце беременности была значительно больше, чем у плодов контрольной группы.

При качественном анализе компонентов кардиограмм в конце беременности выявлены: глухость тонов — у 2 плодов, неравномерность тонов — у 9, расщепление тонов — у 3, экстрасистолии — у 6, что, по данным Т. В. Черваковой (1963) и Л. С. Персианинова с соавторами (1967), следует расценивать как начальные проявления гипоксии.

Таким образом, полученные данные показали, что при изоиммунизации даже в тех случаях, когда плод развивается без клинических проявлений гемолитической болезни, характер сердечной деятельности и двигательная активность внутриутробного плода значительно изменяются, что можно объяснить измененными условиями внутриутробного существования. При этом следует отметить, что одним из первых симптомов нарушения сердечного ритма является увеличение числа колебаний в короткие отрезки времени.

Анализ сердечной деятельности и двигательной активности плодов в зависимости от лечения показал, что у женщин, получавших полноценное (3—4 курса) лечение, все показатели обследования плодов приближались к данным контрольной группы. Кроме того, в группе полноценно леченных беременных у плодов было значитель-

по меньше таких нарушений, как неравномерность и расщепление тонов, экстрасистолии, наличие шумов.

Следовательно, проводимая нами терапия способствовала нормализации сердечной деятельности плода. При этом следует отметить, что у полноценно леченных женщин, несмотря на более выраженную изоиммунизацию, в течение беременности у половины отмечалось снижение титра антител, а среди нерегулярно лечившихся — лишь у $\frac{1}{8}$. Кроме этого, в родах внутриутробная асфиксия плода в группе нерегулярно лечившихся женщин наблюдалась в 2 раза чаще, чем в группе женщин, получивших полный курс лечения.

Таким образом, проводимая терапия благоприятно сказывается не только на исходе течения беременности, но и на функциональном состоянии плода.

При изучении характера сердечной деятельности и двигательной активности плодов с гемолитической болезнью нами было установлено, что средняя частота сердцебиения не отражает ни тяжести, ни формы заболевания плода и колеблется в пределах физиологических границ. Имеется значительно большая тенденция к замедлению сердцебиения в конце беременности у плодов с желтушной формой заболевания, что, по-видимому, связано с интоксикацией билирубином. Однако эти замедления не настолько выражены, чтобы использовать их в пренатальной диагностике гемолитической болезни. Длительность механической систолы у плодов с тяжелыми желтушными формами несколько укорочена, однако это укорочение не превышает нормы. Средние же показатели для группы статистически не отличались от показателей контрольной группы.

Для определения колебаний сердечного ритма в короткие отрезки времени обнаружено, что у всех плодов данной группы они остаются сниженными и в конце беременности составляют $3,6 \pm 0,19$ удара в минуту ($P < 0,001$). Если при этом у плодов с более легкой формой гемолитической болезни под влиянием проводимой терапии имеется тенденция к увеличению колебаний сердечного ритма, то у плодов с тяжелой желтушной формой увеличения не отмечено. У плодов же с отечной формой в конце беременности колебания сердечного ритма становились еще более сниженными. Эти данные приближаются к данным Л. И. Аккермана (1964), Н. Н. Константиновой и О. Ф. Матвеевой (1964), В. М. Сидельниковой (1966).

Такое резкое снижение колебаний сердечного ритма, по-видимому, связано не только с анатомическими изменениями в плаценте, но и со снижением лабильности сердечно-сосудистых центров (а в тяжелых случаях — с полным их угнетением), которое происходит в результате интоксикации продуктами распада эритроцитов и прежде всего билирубина. Поскольку при гемолитической болезни плод находится в состоянии хронической гипоксии (В. М. Сидельникова, 1966), то присоединяется еще интоксикация кислыми продуктами обмена.

Изучение ответной сердечно-сосудистой реакции плода на физиологическую пробу показало, что реакция плодов с гемолитической болезнью значительно отличалась от той, которая наблюдалась у плодов контрольной группы. В конце беременности она была правильной у 15 плодов, парадоксальной — у 8 и отсутствовала — у 12. Часто у одного и того же плода при повторном исследовании можно было отметить различную по характеру реакцию. Однако у плодов с более легкими формами заболевания чаще в ответ на функциональную пробу реакция была правильной. При этом следует обратить внимание на то, что замедление или учащение сердцебиения было незначительным (6—7 ударов в минуту). У плодов с тяжелыми формами гемолитической болезни реакция, как правило, отсутствовала. При изучении двигательной активности плодов с гемолитической болезнью нами было выявлено, что у плодов с анемической формой гемолитической болезни она статистически не отличалась от показателей плодов контрольной группы. У плодов с желтушной формой заболевания выявлено значимое снижение двигательной активности только в конце беременности. При отеочной же форме гемолитической болезни выявлено резкое снижение двигательной активности во все сроки исследования.

Таким образом, имеется угнетение не только сердечно-сосудистых центров, но и двигательных. Эти данные приближаются к данным Л. И. Аккермана (1964), который отмечал снижение двигательной активности у плодов с гемолитической болезнью.

Анализируя изменения сердцебиений при шевелении плодов с гемолитической болезнью, нами было выявлено, как и при физиологической пробе, что эта реакция была резко изменена. В конце беременности у 12 плодов во время шевеления наблюдалось учащение сердцебиений

на 8—9 ударов, у 8 плодов — урежение на 7—10 ударов, у 5 плодов реакция отсутствовала. Чаще правильной она была у плодов с более легкой формой гемолитической болезни. Она отсутствовала или была извращенной у плодов с отечной и тяжелой желтушной формой заболевания. Необходимо указать на то, что у большинства плодов была выявлена значительная зависимость их сердцебиения от влияния функциональной пробы и шевеления.

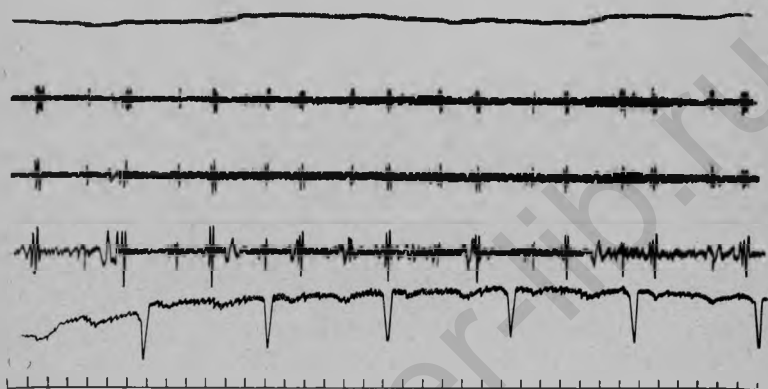


Рис. 13. Фонокардиограмма и актограмма плода с гемолитической болезнью.

Так, если плод шевелился раньше, чем была проведена физиологическая проба, то на шевеление он реагировал некоторым учащением сердечных сокращений. Если же вслед за шевелением проводилась физиологическая проба, то наблюдалось уже замедление сердечного ритма, и, наоборот, на пробу, проведенную до шевеления, плод реагировал незначительным учащением сердцебиения, но при последующем шевелении его сердцебиение замедлялось. Следовательно, наблюдалось как бы истощение компенсаторных реакций. Такое резкое по характеру изменение реакций, по-видимому, связано с развитием парабактериального торможения в соответствующих нервных центрах, которое развивается в результате интоксикации. Парабактериальное торможение по Н. Е. Введенскому (1901) отнюдь не предполагает утраты возбудимости; обычно она делается парадоксальной, что и имелось в наших наблюдениях.

При качественной оценке фонокардиограммы обращали на себя внимание существенные изменения в акустической картине (рис. 13): отсутствие тонов на высокочастотной фонокардиограмме, наличие шумов, неравномерность тонов. Следует отметить, что патологические изменения на фонокардиограмме нарастают параллельно тяжести гемолитической болезни и являются более объективным и достоверным тестом, чем титр антител, его динамика, а также анамнестические данные.

Отсутствие в течение беременности увеличения числа колебаний сердечного ритма в короткие отрезки времени (5 секунд), снижение двигательной активности, отсутствие реакции (или парадоксальный ее характер) на функциональную пробу и при шевелении, отсутствие тонов на высокочастотной фонокардиограмме, наличие шумов должны являться показанием к преждевременному родоразрешению.

Заключение

Среди причин перинатальной смертности и неполноценного развития детей одно из ведущих мест занимает гемолитическая болезнь новорожденных, вызываемая, как известно, изоантигенной несовместимостью крови матери и плода. Чаще всего имеется несовместимость по резус-фактору. Однако несовместимость по ряду других изоантигенов также может привести к поражению плода.

В последние годы достигнуты немалые успехи в области изучения изоиммунизации организма беременной женщины. Так, в значительной степени уточнены патогенез гемолитической болезни новорожденных, механизм изоиммунизации женщин.

С целью снижения перинатальной смертности при данной патологии были предложены различные методы лечения изоиммунизированных женщин. Введено в практику лечение новорожденных заменными переливаниями крови. В последние годы изучаются возможности применения иммунного гамма-глобулина с целью профилактики изоиммунизации. Возможно, в скором времени будет разрешена таким образом проблема профилактики изоиммунизации. Однако в настоящее время много женщин, уже изоиммунизированных, но желающих иметь детей и пугающихся во врачебной помощи. Все это заставляет более глубоко изучать проблему несовместимости крови матери и плода. Несмотря на большие успехи, достигнутые в разработке этой проблемы, все же не все стороны ее изучены в полной мере. Не решен вопрос, являются ли только эритроциты плода с резус-фактором в крови носителями резус-антигена или и другие ткани, в частности может ли плацента содержать резус-антиген. Вообще роль плаценты в иммунобиологических взаимоотношениях организмов матери и плода изучена явно недостаточно. Нам не встретились работы в отношении комплексного изучения плацент по сопоставлению иммунобиологических, морфологических (с включением и гистохимических), биохимических исследований с клиническими, с учетом соответствующих показателей как у

матери, так и плода. А между тем это позволило бы расширить познания о значении плаценты во взаимосвязи организмов матери и плода при их изоантигенной несовместимости, уточнить вопросы патогенеза гемолитической болезни. Вообще вопросы взаимосвязи организмов матери и плода при несовместимости по резус-фактору, показатели различных видов обмена веществ у них, судя по данным литературы, не изучены. Имеются только отдельные сообщения о нарушении того или иного вида обмена веществ или у матери, или у плода. Однако несомненный интерес представляет изучение соответствующих показателей обмена в организме как матери, так и плода и в плаценте. Изучение этих вопросов оказало бы положительное влияние на постановку антенатальной охраны плода. Нам представляется, что дальнейшее совершенствование методов антенатальной охраны плода невозможно без углубленного изучения взаимосвязи организмов матери и плода. Это и побудило нас заняться изучением указанных вопросов, тем более что среди причин антенатальной гибели плода несовместимость по резус-фактору занимает второе место.

В приведенных ранее исследованиях у изоиммунизированных женщин нами было установлено нарушение функционального состояния нервной системы, коры надпочечников, печени. Вместе с тем хорошо известна роль этих систем в развитии адаптационных реакций организма и влияние их на различные стороны обмена веществ. Воздействуя на эти системы, нормализуя обмен веществ в организме матери, нам казалось возможным понизить реакцию организма матери на иммунологический конфликт и способствовать предупреждению повреждений плода. Именно это обстоятельство, на наш взгляд, может открыть новые патогенетические пути лечения изоиммунизированных женщин и их детей.

Целесообразно было бы изучить функцию всех органов и систем, все виды обмена веществ у изоиммунизированных женщин, их детей и в тканях плаценты, но мы пока остановились на изучении показателей белков и белковых фракций, мукополисахаридов, сульфгидрильных групп, электролитов (натрия и калия), витамина С. Кроме того, в плаценте определяли также содержание резус-антигена, резус-антител, склеропротеинов и кальция. Проведено тщательное морфологическое изучение плацент (включая и гистохимические исследования).

Мы понимаем, что проведенные исследования не решают всей сложной и многообразной проблемы взаимосвязанных реакций между организмом матери и плода в условиях изоиммунизации матери к резус-фактору. Однако и проведенные исследования свидетельствуют о значительных нарушениях этих связей. Изучая иммунологические взаимоотношения между организмом матери и плода, патогенез гемолитической болезни новорожденных, мы считали необходимым выяснить, дифференцированы ли ткани плаценты и органы плода в отношении резус-антигена.

Результаты наших исследований свидетельствуют о наличии резус-антигена не только в эритроцитах плода, но и в ткани плаценты. Поражение организма ребенка в связи с этим можно представить следующим образом. Не исключено, что в подобных условиях развитие реакции между антирезус-антителами матери и резус-антигеном плода прежде всего будет происходить в плаценте. До определенного предела плацента таким образом будет играть роль абсорбента резус-антител и препятствовать проникновению последних в кровь плода. Но в других случаях при значительном накоплении антител или высокой их активности реакция антиген—антитело, происходящая в плаценте, может, по-видимому, изменять структурные и функциональные особенности клеток ткани и приводить к нарушению проницаемости плаценты. В таких случаях гемолитическое поражение плода может усиливаться. В связи с изложенным представлялось важным выяснить, абсорбируются ли противорезус-антитела клетками ткани плаценты и органами плодов, погибших от гемолитической болезни.

Исследования органов плодов, погибших от гемолитической болезни, выявили в них наличие антител. Больше количество их обнаруживали в тканях мозга и печени. В этих же органах были наиболее выраженными и патоморфологические изменения.

В плаценте изоиммунизированных женщины также были найдены антитела, фиксированные их тканью. Значительно чаще они выявлялись при самопроизвольных абортах, внутриутробной гибели плода и при рождении плода с отечной формой гемолитической болезни. Как правило, отмечалось также полное истощение титра антиглобулиновой сыворотки после контакта ее с тканями плаценты. В плаценте имелись и наибольшие морфоло-

гические и гистохимические изменения: отек или изменение стромы по гиперпластическому типу, фиброз, переходящий в тотальный склероз, фибриноидное превращение и обызвествление, местами некробиоз и некроз, анемия ворсин и межворсинчатого пространства, наличие очагов экстрамедуллярного кроветворения в строме ворсин и ядерных эритроцитов, в просвете сосудов, изменение сицициального покрова ворсин, особенно отечных. Гистохимически выявлены изменения в соотношении между нуклеиновыми кислотами в сторону резкого снижения, порой почти полного исчезновения РНК. В плаценте обнаруживалось повышенное количество высокополимерных кислых мукополисахаридов, что нарушало проницаемость плаценты и затрудняло процессы обмена между организмами матери и плода. В большинстве случаев в плаценте в строме ворсин и оболочках имелось повышенное количество гистоцитарных элементов с наличием клеток Кащенко—Гофбауэра и типичных плазматических клеток, являющихся, как известно, показателем иммунологической активности тканей. Указанные изменения свидетельствуют о тяжести повреждений плаценты, которая в силу этого не могла обеспечить жизнедеятельность растущего плода.

При рождении живого плода с гемолитической болезнью антитела определялись в плаценте в большинстве случаев, но количество антител было меньшим, чем в предыдущих группах; менее интенсивно выражены были морфологические изменения и нарушения обмена нуклеиновых кислот и мукополисахаридного комплекса. Обращало на себя внимание повышенное количество ворсин с гиперваскуляризацией стромы и мелких ворсин-регенератов, что является результатом компенсаторной реакции поврежденного органа. Надо полагать, что это играет существенную роль в исходе беременности, т. е. в рождении жизнеспособного плода.

В плаценте изоиммунизированных женщин, леченных во время беременности и родивших здоровых детей, мы, как правило, не находили антител. Плацента как морфологически, так и гистохимически существенно не отличалась от плаценты женщины контрольной группы, компенсаторно-приспособительные реакции были выражены в них максимально. В плаценте женщины контрольной группы антитела отсутствуют, а морфологические изменения соответствуют возрастному характеру плаценты. Анало-

гичная закономерность в результатах исследований была выявлена и при биохимических исследованиях плаценты. Так, при исследовании белков плаценты женщины, дети которых родились с гемолитической болезнью, найдено увеличение общего белка, β - и α -глобулинов, снижение уровня альбуминов. Количество сульфгидрильных групп значительно меньше, чем в плаценте неизоиммунизированных женщин. Повышено содержание мукополисахаридов, склеропротенинов, кальция, калия, натрия. Наряду с этим понижено содержание витамина С.

Проведенные наблюдения свидетельствуют о глубоких иммунологических, патоморфологических, гистохимических изменениях в плаценте резус-иммунизированных женщин, что не может не отразиться на развитии и степени поражения плода. И, действительно, при более выраженных изменениях в плаценте рождаются дети с более тяжелой формой гемолитической болезни. Способствует этому, очевидно, и нарушение обмена веществ в организме матери.

Так, у изоиммунизированных беременных женщины при нарастании степени резус-сенсibilизации отмечаются снижение уровня альбуминов, увеличение β -глобулинов и некоторое снижение γ -глобулина по мере увеличения срока беременности. При снижении степени изоиммунизации отмечен рост γ -глобулина и снижение β -глобулина. Это дает основание считать, что носителями противорезус-антител могут быть β -глобулины. Наряду с этим в сыворотке крови изоиммунизированных женщины количество сульфгидрильных групп значительно меньше, чем у женщины с резус-фактором в крови.

У изоиммунизированных женщины сравнительно повышено содержание мукополисахаридов и электролитов калия, натрия и снижено содержание витамина С. Все это свидетельствует о глубоких нарушениях обмена веществ и окислительно-восстановительных процессов в организме изоиммунизированных женщин. Необходимо подчеркнуть, что эти изменения наиболее отчетливо выражены, как правило, у нелеченых женщины. Лечение таких женщин во время беременности способствует нормализации функции органов и систем, участвующих в различных видах обмена веществ. Выявленные изменения в обмене веществ в организме женщины и в плаценте не могли не отразиться на состоянии обмена веществ и плода. При исследовании сывороточных белков

у новорожденных отмечено значительное снижение общего белка, довольно высокое содержание β - и α_2 -глобулинов и снижение уровня γ -глобулина. Эти изменения усугублялись параллельно степени тяжести гемолитической болезни и переходили в резко выраженную диспротеинемию при летальном исходе у новорожденных при гемолитической болезни; они, по-видимому, связаны с более глубокими нарушениями белкового обмена между организмом матери и плода. Содержание общего белка у новорожденных ниже, чем у их матерей, а в плаценте его содержание больше, чем в плаценте женщин контрольной группы. Вероятно, в связи с уменьшением проницаемости плаценты глобулины задерживаются в ней и в недостаточном количестве поступают в качестве пластического материала для плода. Содержание альбуминов у новорожденных выше (как при гемолитической болезни, так и у здоровых), чем у матерей. Возможно, это связано с компенсаторным увеличением проницаемости плаценты для альбуминов. Показатели альбуминов в плаценте детей, рожденных с гемолитической болезнью, а особенно умерших от нее, наиболее низкие. Наряду с этим при исследовании сывороточных белков крови у новорожденных в случаях тяжелых форм гемолитической болезни установлено увеличение β - и снижение γ -глобулинов. Содержание α - и β -глобулинов в плаценте этих детей было самым высоким, а в крови их матерей также выявлено высокое содержание β -глобулинов.

При сопоставлении содержания сульфгидрильных групп белкового сывороточного комплекса матерей и новорожденных отмечено более низкое содержание сульфгидрильных групп у детей; в плаценте этих детей также низкое содержание сульфгидрильных групп. Показатели мукополисахаридов у детей, рожденных с гемолитической болезнью, ниже, чем у матерей; содержание этих веществ в плаценте ниже, чем в сыворотке крови рожениц, и выше, чем в сыворотке крови новорожденных. У новорожденных изменено и содержание электролитов крови. Так, содержание калия выше, а натрия ниже, чем в плазме крови матери. В то же время показатели внутриклеточного (эритроцитарного) натрия достоверно не отличаются от показателей крови матери, а показатели внутриклеточного калия снижены.

В крови детей, рожденных с гемолитической болезнью, заметно снижается содержание витамина С. В то же

время показатели его в плаценте значительно выше, чем в крови матери, хотя ниже, чем в плаценте женщин контрольной группы. Плацента, таким образом, является как бы депо для этого витамина, имеющего большое значение в окислительно-восстановительных процессах и в обмене веществ в целом. Нарушается белковый обмен, о чем мы косвенно можем судить по изменению фракционного состава сывороточных белков и уровня свободных сульфгидрильных групп. Нарушается не только количественная, но и качественная, характеристика белков, что указывает, по современным воззрениям, на изменение макроструктуры белковой молекулы, что безусловно, не может быть безразличным для организмов матери и плода.

Изменения в содержании мукополисахаридов, электролитов, витамина С также могут играть роль в патогенезе

Таблица 14

Сравнительные данные (в процентах) исхода беременности у леченых и нелеченых изоиммунизированных женщин

Беременные	Число наблюдений	Смертность плода			Новорожденные с гемолитической болезнью	Саморазвольные аборты	Выписанные Дети
		перинатальная	антенатальная	интранатальная			
Нелеченые	101	51,3 $m \pm 5,66$	13,8 $m \pm 3,44$	4,3	41,4 $m \pm 5,89$	20,8 $m \pm 4,04$	36,6 $m \pm 4,78$
Леченые	207	12,04 $m \pm 2,56$ $t = 6,4$	4,9 $m \pm 0,35$ $t = 2,58$	Нер	9,1 $m \pm 2,11$ $t = 5,04$	2,4 $m \pm 1,06$ $t = 6,33$	84,1 $m \pm 2,54$ $t = 8,76$
Получившие один курс лечения	46	32,3	13,04	6,4	19,3	21,7	54,8

гемолитической болезни. Существенное значение в патогенезе гемолитической болезни имеют и описанные выше изменения структуры и функции плаценты. Все это способствует усилению реакции антиген — антитело, изменению функции органов и систем как у матери, так и у плода. У леченых изоиммунизированных женщин, родивших здоровых детей, в плаценте эти изменения или отсутствуют, или минимальны. Но не всегда лечение оказывалось эффективным, и тогда развивались описанные выше изменения. Это заставляет нас готовить женщину к беременности, а результаты проведенных исследований помогут выработать методы патогенетической терапии, нормализуя белковый, электролитный и витаминный обмен в основном за счет введения рационального питания беременных. Для нормализации содержания сульфгидрильных групп желателен до беременности таким женщинам назначать сероводородные ванны, способствующие накоплению сульфгидрильных групп в организме во время беременности, а также метионин, витамин В₆, ультрафиолетовое облучение. При ведении поворожденных с гемолитической болезнью необходимо учитывать описанные изменения обмена веществ у них и проводить лечение с включением альбумина, γ -глобулина, витамина С и др. Мы убедились в целесообразности проведения лечения изоиммунизированных женщин и их детей с учетом изменения обмена веществ в организмах матери и плода (табл. 14).

При изоантигенной несовместимости крови матери и плода очень важна дородовая диагностика состояния внутриутробного плода. В этом отношении ведущими диагностическими методами являются фонокардиография и спектрофотометрическое исследование околоплодных вод. Исследование сульфгидрильных групп и фракционного состава сывороточных белков тоже может служить дополнительным тестом для суждения о степени резус-конфликта. Нарастание сульфгидрильных групп в течение беременности и в родах является благоприятным прогностическим признаком для плода.

Проведенные нами исследования по изучению взаимосвязи организмов матери и плода у женщины с отсутствием резус-фактора в крови открывают перспективы совершенствования патогенетической профилактики и терапии изоиммунизированных беременных и детей, что принесет радость материнства многим женщинам.

Литература

- Абрикосов А. И. В сб.: В честь проф. Н. Ф. Мельникова-Разведенкова по поводу 25-летней научно-преподавательской деятельности. Харьков. Т. I, 1916, 1.
- Аккерман Л. И. Некоторые изменения сердцебиения и двигательной активности плода в первом периоде родов и их клиническое значение. Автореф. канд. дисс. М., 1964.
- Али-Заде Ф. М., Рзаев Н. А. Сборник научных трудов Армянского института гематологии и переливания крови. Ереван, 1961, с. 80.
- Алисов П. А., Веселовская Т. А. Военно-мед. жур., 1960, 4, 55.
- Анашавили А. Ц. Вопр. мед. химии, 1963, 9, 5, 489.
- Анашавили А. Ц. Гликопротеиды сыворотки и мочи. М., 1958.
- Бакулев А. Н., Амбарцумян Р. Г. Вестн. хир. 1963, 91, 7, 3—7.
- Бакшт Г. А. Беременность и обмен веществ. Л., 1929.
- Баукова О. П. Сб.: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Ужгород, 1963, с. 147.
- Беленький М. Л., Розенгардт В. И. Усп. совр. биол., 1949, 28, 387.
- Бенюмов В. И. Педиатрія, акуш. і гінекол., 1965, 1, 55.
- Беркович Е. М. Усп. совр. биол., 1948, XXV, 3, 371.
- Биргер И. С. Акуш. и гинекол., 1937, 9—10, 106.
- Бодяжина В. И. Акуш. и гинекол., 1961, 6, 16.
- Борима Т. В. Акуш. и гинекол., 1953, 1, 26.
- Бычков С. М. Усп. биол. хим., 1950, 1, 456.
- Бычков С. М. Усп. совр. биол., 1957, 44, 1, 3.
- Бычков С. М. Усп. совр. биол., XIX, 1, 1960, 3.
- Бычков С. М. Усп. совр. биол., 1963, 56, 3, 305.
- Васильева З. Ф. Значение резус-фактора в судебной медицине. Канд. дисс. Л., 1959.
- Введенский Н. Е. Возбуждение, торможение и наркоз. СПб., 1901.
- Введенский Н. Е. Полное собрание сочинений, т. IV, 1958, с. 291.
- Виноградова С. П., Тимошенко Л. В. Тезисы докладов III съезда врачей педиатров УССР. Киев, 1961, с. 23.
- Волкова Л. С. К проблеме иммунобиологических взаимоотношений матери и плода. Канд. дисс. М., 1955.
- Волкова Л. С. Доклад на IV совещании эмбриологов СССР. Л., 1963.
- Волкова Л. С. Исследование изосерологических взаимоотношений плода и материнского организма. Изд. «Наука». М., 1964.
- Волкова Л. С. Проблемы гематологии и переливания крови. М., 1961, 6, 1, 6.
- Волыпский З. М. Арх. пат., 1960, 6, 30.
- Воронова Р. Я. Акуш. и гинекол., 1968, 3, 22.
- Воронов И. М. Педиатрия, 1965, 6, 43.
- Вязов О. Е. Иммунология эмбриогенеза. Докт. дисс. М., 1960.

- Вязов О. Е., Волкова Л. С., Титова И. И., Мурашова А. И. Вести. АМН СССР, 1962, 11, 23.
- Вязов О. Е., Волкова Л. С. Акуш. и гинекол., 1965, 5, 17.
- Габриелян В. Клин. мед., 1938, XIV, 7, 873.
- Гармашева Н. Л. Научная сессия по проблеме «Аntenатальный период жизни и проблемы его охраны». Л., 1961, 10—11, 1.
- Гармашева Н. Л. Вести. АМН СССР, 1962, 11, 19.
- Гельбахияни Г. П. В кн.: Сообщения АН Груз. ССР, 1964, 36, 3, 599.
- Гень С. А. Акуш. и гинекол., 1969, 1, 49.
- Гольдштейн Б. И. О влиянии сульфгидрильных групп на биологические свойства белков. Киев, 1955.
- Гольдштейн Б. И. Тезисы докладов научной конференции по проблеме «Тиоловые соединения в медицине», посвященной 40-летию УССР, Киев, 1957, с. 20.
- Гольдштейн Б. И. Тиоловые соединения в медицине. М., 1959, 49.
- Горизонтов П. Д. Акуш. и гинекол., 1946, 5, 1.
- Грищенко И. И., Шилейко В. А. Акуш. и гинекол., 1966, 4, 53.
- Грищенко И. И., Шилейко В. А. Акуш. и гинекол., 1968, 7, 18.
- Грищенко В. И. Фенотиозиновые препараты в терапии поздних токсикозов беременности. Дисс. докт. Харьков, 1964.
- Гулькевич Ю. В., Штыцко Э. Е. Арх. пат., 1960, 1, 3.
- Гурвич А. Е. Химические основы процессов жизнедеятельности. М., 1962, 119.
- Гурвич А. Е. Лаборат. дело, 1955, 3, 3.
- Гутман Л. Б. Вопр. охр. мат. и дет., 1964, 9, 51.
- Дашкевич В. Е. Некоторые показатели функционального состояния печени у беременных с резус-отрицательной кровью и меры профилактики гемолитических заболеваний плода и новорожденного. Автореф. канд. дисс. Киев, 1963.
- Дашкевич В. Е. В кн.: Материалы 1-й научно-практической конференции акушеров-гинекологов и педиатров палат новорожденных Киева. Киев, 1965, с. 78.
- Дергачев И. С. Гемолитическая болезнь новорожденных. Много-томное руководство по патологической анатомии. Т. 3. Медгиз, М., 1960, с. 595.
- Дергачев И. С., Потапова И. Н., Березовская Н. Н. Вопр. пуг., 1963, 22, 32.
- Доценко Я. Н. Программа и доклады 4-й научной конференции. Харьков, 1962, с. 40.
- Дрыжова Л. П. Некоторые стороны обмена полисахаридных комплексов при изоантгенной несовместимости крови матери и плода. Канд. дисс. Харьков, 1969.
- Дубинский А. А. Коронаросуживающий фактор сыворотки крови при стенокардии. Автореф. докт. дисс. Харьков, 1962.
- Егоров А. С. Изменения в архитектонике капилляров конечных ветвей ворсенок хориона человеческой плаценты в зависимости от сроков беременности в некоторой ее патологии. Автореф. докт. дисс. М., 1962.
- Екисенина Н. И., Мягкова Л. П., Ширер М. Л. Вопр. пуг., 1964, 1, 23, 26.
- Жеребцов Л. Д. Арх. пат., 1964, 4, 3.
- Жуковец А. В. Арх. пат., 1962, XXIV, 1, 24.

- Задвиль-Варшавская Э. Ю. Гемолитическая болезнь новорожденных. Под ред. проф. А. Ф. Тура. Киев, 1958, 10, 9.
- Зак И. Р. Значение изоиммунизации в акушерско-гинекологической практике (гемолитическая болезнь новорожденных и борьба с ней. посттрансфузионные осложнения). Автореф. канд. дисс. М., 1961.
- Зак И. Р. Научная конференция, посвященная XXII съезду КПСС. Тезисы докладов, М., 1961, с. 67.
- Зайдес А. Л. Биофизика, 1962, 7, 3, 263.
- Зайчик Р. З. Акуш. и гинекол., 1965, 2, 30.
- Зубков Г. В. Состояние внутриутробного плода по данным фонокардиографии и актографии у изоиммунизированных женщин. канд. дисс. Киев, 1963.
- Иванюта О. М. Взаимодействие витаминов С, Р и гормонов коры надпочечников при экспериментальной эpineфрэктомии. Автореф. канд. дисс. Киев, 1963.
- Ильин-Какуев Б. И., Гроссман Ю. Г., Каипова В. Н., Козак В. П. Научные известия Казанского медицинского института, 1955, 12.
- Ильин И. В., Персианинов Л. С., Савельева Г. М. Электрoкардиография плода в акушерской клинике. Вестник АМН СССР, 1962, 11, 36.
- Капралова Р. С. Акуш. и гинекол., 1965, 2, 45.
- Квасная Л. Г., Воронцов И. М. В кн.: Вопросы гематологии и педиатрии. Сб. III. Л., 1964, с. 22.
- Квасная Л. Г., Воронцов И. М. Вопр. охр. мат. и дет., 1966, 2, 5, 20.
- Касабьян С. С. Акуш. и гинекол., 1960, 4, 75.
- Ковалевский А. А. Физиологическая роль в животном организме витамина С и восстановление его после кровопотери. Изд. Томского университета. Томск, 1965.
- Константинова Н. Н., Матвеева О. Ф. В кн.: Гипоксия плода и новорожденного. Под ред. М. А. Петрова-Маслакова и И. Л. Гармашевой. Л., 1964, с. 93.
- Константинов В. И. Современные проблемы охраны материнства и детства. Тезисы конференции, посвященной 40-летию Института охраны материнства и детства. Харьков, 1964, с. 40.
- Королева А. М. Изоантигенная несовместимость матери и плода по резус-фактору. Докт. дисс. М., 1965.
- Косяков П. Н., Умнова М. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1950, 30, 1, 7, 68.
- Косяков П. Н. Бюлл. exper. биол. и мед. 1952, 2, 54.
- Коштоянц Х. С. Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. Изд. АН СССР. М., 1951.
- Кречетов А. Б. В кн.: Патофизиология внутриутробного развития. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1959, с. 275.
- Крюкова Л. В. Вопр. пит., 1963, 22, 2, 70.
- Кузин А. И., Буяновская И. С., Рыкалева А. М., Кузина Н. М. Биохимия, 1947, 12, 4, 340.
- Курмангалиева Д. А. Содержание электролитов калия и натрия в крови изоиммунизированных беременных женщин, у новорожденных и в плацентах. Канд. дисс. Харьков, 1969.
- Кытманова В. Н. Арх. анат., гистол. и эмбриол., 1962, 42, 1, 54.
- Лаврова В. И. Вопр. охр. мат. дет., 1957, 2, 57.
- Лапушинский Д. П. Тер. арх., 1966, 38, 10, 20.

- Ларский Э. Г. Вопр. мед. хим., 1960, 6, 2, 146.
- Ларский Э. Г. Вопр. мед. хим., 1961, 5, 505.
- Левина С. П. О. Арх. пат., 1964, 10, 47.
- Майлова О. Д. Труды Азербайджанского научно-исследовательского института охраны материнства и детства. Т. 4. Баку, 1958.
- Мамин Р. М. Тезисы докладов научной сессии института, посвященной XXX-летию Тат. АССР и 30-летию основания института, 21—23 VII, Казань, 1950.
- Мацко С. П. Вопр. пит., 1961, 30, 4, 83.
- Мержинский М. Ф. Здравоохранение Белоруссии, 1961, 9, 21.
- Метакса Я. В. Акуш. и гинекол., 1964, 6, 22.
- Мирончик И. Н. Акуш. и гинекол., 1959, 2, 38.
- Мирсататова Р. С. В кн.: Внутренняя патология и беременность. Госмедиздат, 1955, с. 158.
- Мордухович А. С. Беременность и роды при реэус-иммунизации. Автореф. канд. дисс., 1963.
- Мордухович А. С. Мед. журн. Узбекистана, 1963, 12, 12.
- Морозова А. Н. В кн.: Труды съезда акушеров и гинекологов УССР. Днепрпетровск, 1962, 145.
- Москалева В. В. Состояние внутриутробного плода по данным фонокардиографии и актографии у женщин с угрозой прерывания беременности. Канд. дисс. Харьков, 1966.
- Мужай Д. Акуш. и гинекол., 1963, 5, 26.
- Немировская С. А. Вопр. охр. и дет., 1964, 9, 4, 72.
- Нестеров А. П., Сигидии Я. П. Клиника коллагеновых болезней. М., 1961.
- Орловская Г. В. Арх. пат., 1956, XVIII, 1, 68.
- Паллади Г. А., Михлина С. В. Вопросы акушерско-гинекологической практики. Кишинев, 1962, с. 50.
- Персианинов Л. С. О значении реэус-фактора в акушерстве и гинекологии. М., 1959.
- Персианинов Л. С., Червакова Т. В. Вестник АМН СССР, 1957, 11, 31.
- Персианинов Л. С., Ильин И. В., Мейтина Р. А., Савельева Г. М., Червакова Т. В. Вопр. мат. и дет., 1963, 8, 1, 8.
- Персианинов Л. С. Сб.: Современные методы исследования и лечения в акушерстве и гинекологии. Под ред. Л. С. Персианинова. М., 1963, с. 9.
- Персианинов Л. С. и др. Основы классической кардиологии плода. Изд. Медицина СССР и Гос. мед. издат. (ПНР). Варшава, 1967.
- Петров-Маслаков М. А., Беккер С. М. Вестник АМН СССР, 1962, № 11, с. 3—12.
- Позднякова Т. И., Кошкина С. И., Макаров К. С. Труды Ярославского медицинского института. В. XXVII. 1963, с. 127.
- Полякова Г. П. Акуш. и гинекол., 1956, 6, 3.
- Преснова И. А. Сб.: Вопросы гематологии и педиатрии. Л., 1958, с. 35.
- Пшетаковский И. Л. Труды Одесской областной научно-практической конференции по ревматизму и сердечно-сосудистым заболеваниям. 1959, 11, с. 86.
- Пэттен Б. М. Эмбриология человека. Медгиз. М., 1959.
- Рабинович С. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1958, 45, 1, 78.

- Раппопорт Я. Л. Пленум Всесоюзного общества патологоанатомов. Тезисы докладов. М., 1963.
- Раппопорт Я. Л. Арх. патол., 1957, XIX, 2, с. 3.
- Розенфельд С. Л. В кн.: Успехи биологической химии. М., 1962, 4, с. 218.
- Рожнова Л. Ф. В кн.: Гемолитическая болезнь новорожденных. Под ред. проф. А. Ф. Тура. Медгиз. Л., 1958, с. 19.
- Рысс С. М. Витамины. Медгиз. Л., 1966, с. 204.
- Руднев М. И., Задорожная Г. Д., Рогова А. П. Педиатр., акуш., гинекол., 1966, 6, 43.
- Сидельникова В. М. Особенности сердечной деятельности и дыхательной функции плодов при резус-несовместимости. Автореф. канд. дисс. Харьков, 1961.
- Слуцкий Л. И., Мелекетия П. И. Метод комплексного изучения экспериментальных пневмокоциозов. Кривой Рог, 1958.
- Смирнова-Замкова А. М. Основное аргирофильное вещество и его функциональное значение. Киев, 1955.
- Сорокина Е. Н. Роль склеропротеинов и кальция в плацентах иммунизированных женщин во взаимоотношении между матерью и плодом. Канд. дисс. Харьков, 1967.
- Сотникова Л. Г. Научные труды Казанского медицинского института. Т. 14, 1964, с. 549.
- Софиевко Т. Г., Мирсагатова Р. С., Абакуменко Е. Л. Тезисы конференции, посвященной 40-летию Института охраны материнства и детства. Харьков, 1964, с. 84.
- Стальненко Е. С., Гутман Л. Б. Акуш. и гинекол., 1963, 2, 15.
- Стойнов З. Г. Акуш. и гинекол., 1958, 1, 99.
- Струков В. А. Гемолитическая болезнь новорожденных. Под ред. проф. А. Ф. Тура, 1958, с. 5.
- Струков А. И. Общая морфология коллагеновых болезней. Сов. мед., 1962, 6, 5.
- Струков А. И., Бегларян У. Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. М., 1963, с. 45.
- Сульдин А. Я. Гистохимия мукополисахаридов и белков эндотелия сосудов ворсинчатого хориона человека. Автореф. дисс. канд. Кемерово, 1964.
- Субботин М. Я., Виноградов В. В. В кн.: Симпозиум по соединительной ткани. Медгиз, 1960, с. 46.
- Стэси Р. Электрика для биологов и медиков. М.—Л., 1962 (пер. с англ.).
- Таболин В. А., Вельтищев Ю. Е. Вопр. охр. мат. и дет., 1964, 9, 5, с. 42.
- Терешкова С. П. Акуш. и гинекол., 1966, 5, 47.
- Тимошенко Л. В. Гемолитическая болезнь новорожденных на почве резус-несоответствия. Автореф. канд. дисс. Киев, 1953.
- Тимошенко Л. В. Гемолитическая болезнь новорожденных. Киев, 1966.
- Торчинский Ю. М. Усп. совр. биол., 1963, 55, 2, с. 161.
- Торчинский Ю. М. Усп. совр. биол., 1963, 3, 261.
- Турпаев Т. М., Истратова С. П. Тиоловые соединения в медицине. 1959, с. 65.
- Тустановский А. А. В кн.: Механизмы склеротических процессов и рубцевание. Новосибирск, 1964.
- Тустановский А. А., Барабанова Ф. С. Вопр. ревмат., 1964, 3, 20.

- Фалугина В. М. Акуш. и гинекол., 1960, 4, 77.
 Фридман А. Э. Педиатрия, 1961, 10, 80.
 Хакимова С. К. Здравоохранение Таджикистана, 1964, 6, 44.
 Хольдак К., Вольф Д. Атлас и руководство по фонокардиографии и смежным механокардиографическим методам исследования. Изд. «Медицина», 1964 (пер. с нем.).
 Хоходжаева С. Б. Клин. мед., 1963, 41, 61.
 Цветкова И. В. Вопр. мед. хим., 1961, 1, 3.
 Червакова Т. В. Сб.: Современные методы исследования и лечения в акушерстве и гинекологии. Под ред. Л. С. Персианинова, 1963, с. 46.
 Червакова Т. В. Вопр. охр. мат. и дет., 1964, 9, 69.
 Черняк А. А., Рабцевич Т. С. Акуш. и гинекол., 1959, 1, 30.
 Шванг Л. И., Кудряшов Г. Ф., Трофимов В. И. Физиол. журн., 1958, 42, 117.
 Шванг Л. И., Константинова Н. Н. Сб.: Патофизиология внутриутробного развития. Медгиз, 1959, с. 264.
 Шевченко И. Т., Романюк Н. М. В кн.: Тиоловые соединения в медицине. Труды научной конференции, 1959, с. 96.
 Шихайлова В. П. Белковый состав сыворотки крови изоиммунизированных женщин, новорожденных и плацент. Канд. дисс. 1967.
 Штерн И. А., Павлова Л. С., Королева А. М. Врач. дело, 1962, 12, 43.
 Штейнерберг С. Я., Доценко Я. Н. Новый метод определения гликопротеидов в сыворотке и плазме крови. Врач. дело, 1962, 12, 43.
 Штыцко Э. Е. Вопр. охр. мат. и дет., 1962, 9, 7, с. 49.
 Шуб Р. Л. Содержание витамина С в крови матери и плода. Лаб. практ., 1940, 1, 32.
 Эйдельман М. М. Всесоюзная конференция фармакологов. Тезисы докл. Харьков, 1959, с. 171.
 Ющук В. И. Научные труды Омского медицинского института, 1966, № 73, с. 76.
 Яковцева А. Ф. Морфологические изменения в плаценте при изоантигенной несовместимости крови матери и плода. Канд. дисс. Харьков, 1964.
 Яковцова А. Ф. Арх. пат., 1965, 27, 36.
- Alexandrescu M. M., Badulescu E., Bradescu M. Obstet. si ginecol., 1960, 7, 4, 311.
 Alpern W. M., Charles A. G., Fridman E. A. Am. J. Obstet. a. Gynecol., 1966, 95, 8, 1123.
 Alvey J. P. Am. J. Obstet. Gynecol., 1964, 90, 60, 769.
 Anderson A. K., Jack C. H., Ali S. V. Nature, 1963, 197, 707.
 Ayala W., Moore G., Hess E. J. Clin. Investig., 1959, 50, 781.
 Bakowa S., Dobek S. Pediatria Polska, 1956, 9, 31, 1005.
 Baszо J., Gyngyossi A. Zbl. f. Gynäk., 1959, 38, 1507.
 Becker V., Bleyl V. Virch. Arch. pathol. Anat., 1961, 334, 6, 516.
 Beckmann R., Feldmann F., Schümmelsfeder N. Dtsch. med. Wschr., 1954, 79, 1157.
 Berner H. W. Obstet. a. Gynec., 1967, 29, 2, 200.
 Бобев Д., Иванова И. Болезни новорожденных. 1963.

- Bolhuis van J. H. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.*, Haarles, 1948, 3, 88, 2950.
- Bollet A. *J. Clin. Investig.*, 1954, 36, 1, 51.
- Bollet A. *A.M.A. Arch. Intern. Med.*, 1959, 104, 1, 152.
- Boorman K. E., Dodd B. E. *J. Pathol. a. Bacteriol.*, 1943, 55, 3, 329.
- Boyd J. D. *Морфология и физиология маточно-плацентарного кровообращения. Медгиз*, 1960.
- Bradburg J. T., Goplerud C. P. *Obstet. a. Gynec.*, 1963, 21, 3, 330.
- Brading J., Walsh R. S. *Australian J. Exptl. Biol. a. Med. Sci.*, 1954, 32, 2, 213.
- Brambell F. W. R., Briezley J. *Lancet*, 1954, 6819, 964.
- Broman B. *Acta paediatr.*, 1944, 31, Suppl. 11.
- Burstein R. H., Berns A. W. et al. *Am. J. Obstet. a. Gynecol.*, 1963, 86, 66.
- Carol W., Kunze E., Daute E. H. *Zbl. Gynäk.*, 1963, 41, 1459.
- Cassady G., Gailliteau J. *Am. J. Obst. Gynec.*, 1967, 97, 3, 395:
- Catchpole G. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1950, 75, 221:
- Cech I. *Cs. Gynaek.*, 1953, 18—32, 59.
- Chow N. B. *Arch. Dis. Child.*, 1955, 30, 252.
- Clavero J. A., Llusia I. *Am. J. Obst. Gynec.*, 1963, 86, 234.
- Connon A. F. *Obstet. a. Gynec.*, 1969, 33, 1, 72.
- Coquoin-Carnot M., Bescol-Ziversam C. J., Guillan C. *Gynec. et obstet.*, 1964, 63, 4, 441.
- Crawford J. M. J. *Obst. Gynaec. Brit. Emp.*, 1959, 66, 6, 892.
- Davis A. *Современная акустика. М.—Л.*, 1958. с. 224. (пер. с англ).
- Dausset J. *Иммуногематология. Медгиз*, 1959.
- De Sario P. H. *Minerva pediatr.*, 1957. 21—22, 611.
- Dobryszucka W., Woyton J. *Arch. immunol. ther. exptl.*, 1966, 14, 1, 56.
- Essbach H. *Poidopathologie. Leipzig*, 1961, 41.
- Eyquem A. В кн.: P. Miescher u. Vorlander «*Immunopathologie im Klinik u. Forschung und das Problem der Autoantikörper*». Stuttgart, 1961, S. 61.
- Freda V. J. *Am. J. Obst. Gynec.*, 1965, 92, 3, 341.
- Furuhata Tanemoto. *Biblioth. haemathol.*, 1962, 13, 45.
- Gabriel H., Fournie G. *Maternité*, 1958, 7, 303.
- Gaklinski A., Gaklinska A., Tomaszewska L. *Ginekol. Polska*, 1966, 37. 6, 625.
- Gazarek F., Podivinsky R., Krikal Z. *Cs. Gynaek.*, 1967, 32, 6—7, 470.
- Geller H. F. *Arch. f. Gynäk.*, 1957, 188, 8, 481.
- Gersch J., Catchpole R. *Am. J. Anat.*, 1949, 85, 3, 457.
- Gersch J., Catchpole R. *Biol. Med.*, 1960, 3, 282.
- Gleiss J., Rotger H. *Arch. f. Gynäk.*, 1951, 181, 109.
- Goldstein P. J., Rosenstein D. L., Bloomberg G. *Obstet. a. Gynec.*, 1966, 28, 2, 189.
- Gottshalk A. J. *Biol. Med.*, 1956, 28, 5, 528.
- Haskova V. *Folia biol. (Praha)*, 1961, 7, 322.
- Hellman L. H., Hertig A. T. *Am. J. Pathol.*, 1938, 14, 111.
- Hellman L., Johnson H. et al. *Am. J. Obst. Gynec.*, 1961, 82, 5, 1055.
- Hempel H. S., Schmidt L. *Dtsch. med. Wschr.*, 1956, 81, 8, 279.

- Hörman G. Arch. Gynäk., 1958, 131, 3, 297.
- Hörman G. B kn. Placenta und Wehen. Leipzig, 1962, S. 57, 66.
- Jaklinski A., Jaklinska A., Tomaszewska L. Ginekol. Polska, 1966, 37, 6, 625.
- Käser O. Gynaekologia, 1947, 123, 3, 345.
- Kline B. S. Am. J. Obstet. Gynec., 1948, 58, 226.
- Kölbe H. Wien klin. Wschr., 1956, 68, 29, 589.
- Kovacs F. Zbl. f. Gynäk., 1930, 31, 1948.
- Levine Ph. A Survey of the Significance of the Rh factor. B kn.: S. M. Hill a. W. Dameshek «The Rh Factor in the Clinic and Laboratory». New York, 1948, p. 3.
- Lian C., Colbin V. et Minot C. Gynecol. et obstet., 1938, 38, 2, 81.
- Lilley A. W. Am. J. Obstet. Gynec., 1961, 82, 1359.
- Lilley A. W. Brit. Med. J., 1963, 5365, 1107.
- Lowry O. H., Gilligan D. R., Katersky E. M. J. Biol. Ghem., 1949, 139, 715.
- Mansfield R. E., Shetlar M. R. Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., 1963, 112, 4, 891.
- Martius G. Zbl. Gynäk., 1956, 52, 2060.
- Marziale P. Clin. Obstet. et gynec., 1961, 4, 155.
- Mayer M., Ducas P., Rey F. Gynecol. et obstet., 1963, 62, 4, 461.
- Mayer M., Ducas D., Rey F. Presse méd., 1964, 72, 41, 2369.
- McLain C. R. Obstet. a. Gynec., 1965, 26, 2, 233.
- Metier S. Ginek. Polska, 1954, 3, 265.
- Mischel W. Arch. f. Gynäk., 1957, 190, 2, 111.
- Mischel W. Arch. f. Gynäk., 1962, 197, 1, 101.
- Mischel W. Arch. f. Gynäk., 1963, 197, 6, 573—582.
- Misenheimer H. R. Obstet. a. Gynec., 1964, 23, 4, 285.
- Oettinger K., Witebsky E. Münch. med. Wschr., 1928, 75, 3, 385.
- Pallier R., Dellcour M., Savary J. et al. Bull. Féd. Soc. gynéc. obstet. franç., 1961, 13, 4, 395.
- Pears E. Гистохимия. М., 1962.
- Pinkowich I., Sabor M. et al. Gynecologia, 1966, 162, 4, 283.
- Полачек К. Чехослов. мед. обозр., 1962, 8, 1, с. 13.
- Попиванов Р. Сов. мед., 1955, 2, 49.
- Rospisil J., Horsky J. Cs. Gynaek., 1959, 8, 628.
- Pozzi V., Narzetti L. Minerva gynec., 1962, 14, 20, 1007.
- Preisler O. Therap. Umschau., 1963, 20, 8, 5, 346.
- Ravina J. H., Santarelli J. Bull. Féd. Soc. gynéc. obstet. franc., 1966, 18, 377.
- Resnik L. J. Obstet. Gynec. Brit. Emp., 1946, 1, 11.
- Romani J. D. Biol. méd. (Paris), 1956, 45, 1, 74.
- Roy M. H., Chatteryla J. B. Biblioth. haematol., 1962, 13, 246.
- Rubli F., Hindemann P. Geburtsh. u. Frauenheilk., 1966, 26, 9.
- Schridde R. Münch. med. Wschr., 1910, 57, 397.
- Seelen F. C., Bakker S. H. Bull. Soc. roy. belge gynéc. et obstet., 1960, 30, 1, 6.
- Сырбу П., Нандрис А., Загравеску А., Фотино М. Акуш. и гинекол., 1962, 5, 80.
- Sirbu P., Mandris A., Jugravescu A. Obstet. si ginéc., 1966, 14, 6, 489.
- Słomska S. Prase kom. Med. Doswiad Posnan, 1951, IX, 2.
- Spiro R. G. J. Biol. Chem., 1959, 234, 4, 742.

- Starzewski W., Samochońiec E., Wawryk R. *Ginec. Polska*, 1963, 34, 1, 37.
- Steffen C. *Wien klin. Wschr.*, 1956, 44, 865.
- Steffen C. *Klin. Wschr.*, 1965, H. 5/6, 134.
- Steffen C., Rosen M. *Wien Z. inn. Med.*, 1954, M. 7/8, 318.
- Tapia, Toscano I. *Actual need.*, 1963, 39, 458, 105.
- Taylor W. C., Kullman G. J. *Obstet. Gynec., Brit. Commonwealth*, 1961, 68, 2, 261.
- Teuffel H. *Zbl. f. Gynäk.*, 1911, 10, 406.
- Thomsen H., Berle P. *Arch. Gynäk.*, 1960, 192, 628.
- Thomsen K. *Placenta und Wehen*. Leipzig, 1962, 67.
- Torres A. H., Pelegrina T. A. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1966, 94, 7, 936—938.
- Tovey G. H. J. *Pathol. a. Bact.*, 1945, 51, 295—301.
- Ischescnakov Ch. *Z. Geburtsh. u. Gynäk.*, 1965, 164, 1, 9—21.
- Umdenstock R. *Presse méd.*, 1958, 85, 1912—1915.
- Vojty H. *Cs. Gynaec.*, 1953, 8, 628—632.
- Wentworth P. J. *Obstet. Gynec. Brit. Commonwealth*, 1964, 71, 6, 894—898.
- Wiener A. S. *Rev. d' hematol.*, 1948, 3, 287—292.
- Witebsky E., Mohn J. F. *J. Exptl., Med.*, 1945, 82, 2, 143—156.

Оглавление

Введение	3
Глава I. Иммунологические и морфологические изменения в плаценте изоиммунизированных женщин и в органах их плодов, погибших от гемолитической болезни	5
Глава II. Влияние содержания склеропотеинов и кальция в плаценте изоиммунизированных женщин на состояние плода	54
Глава III. Белковый состав сыворотки крови изоиммунизированных беременных женщины, новорожденных и плаценты	63
Глава IV. Содержание сульфгидрильных групп (SH) сывороточного белкового комплекса у изоиммунизированных женщин, новорожденных и в тканях плаценты	74
Глава V. Некоторые стороны обмена полисахаридных комплексов при isoантигенной несовместимости крови матери и плода по резус-фактору	86
Глава VI. Электролиты крови у изоиммунизированных беременных, новорожденных и в плаценте	101
Глава VII. Содержание витамина С в крови матери, новорожденного и в плаценте изоиммунизированных женщин	107
Глава VIII. Амниоцентез и спектрофотометрическое исследование околоплодных вод	118
Глава IX. Фонокардиография и актография внутриутробного плода у изоиммунизированных женщин	131
Заключение	147
Литература	155

ГРИЩЕНКО ИВАН ИВАНОВИЧ, ШИЛЕЙКО ВИКТОРИЯ АНДРЕЕВИЧ

Взаимоотношения организмов матери и плода в условиях несовместимости их по резус-фактору

Редактор *Н. В. Стрижова*
Техн. редактор *В. И. Табенская* Корректор *Г. П. Жукова*
Худож. редактор *О. А. Четверикова* Обложка художника *В. Сергеевой*

Сдано в набор 6/1 1972 г. Подписано к печати 31/V 1972 г.
Формат бумаги 84×108¹/₃₂. Печ. л. 5,125 (условных 8,61 л.).
9,05 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2, глазир. Тираж 11.000 экз. МН—76.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8.
Заказ 8. Типография издательства «Волгоградская правда». Цена 54 коп.