

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

М. А. Петров-Маслаков, Л. Г. Сотникова

ПОЗДНИЙ
ТОКСИКОЗ
БЕРЕМЕННЫХ

*Издание одобрено и рекомендовано к печати
Редакционно-издательским советом
при Президиуме АМН СССР*



ИЗДАТЕЛЬСТВО „МЕДИЦИНА“
Ленинградское отделение 1971

Петров-Маслаков М. А., Сотникова Л. Г. Поздний токсикоз беременных, 1971 г.

В книге изложены современные представления о патогенезе, клинике, диагностике, терапии и профилактике позднего токсикоза беременности. Приведены данные о частоте заболевания и его классификации. Особое внимание обращено на изложение патогенетических механизмов, обуславливающих развитие данного заболевания. Обосновывая иммунологическую концепцию возникновения позднего токсикоза беременности, авторы на основании собственных исследований и литературных данных подробно излагают специфические и неспецифические проявления иммунореактивности материнского организма при нормальной и осложненной поздним токсикозом беременности (состояние системы гистамин-гистаминаза, холинэргических процессов, симпатно-адреналовой системы, содержание биогенных аминов, белков, протеидов, гликопротеидов и еиаловых кислот). Большое место уделено изложению многообразных клинических проявлений токсикоза беременности. Авторы подробно описывают функциональное состояние центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, почек и печени, желез внутренней секреции, обмен веществ и функцию плаценты при позднем токсикозе беременности.

При изложении диагностики, терапии и профилактики авторы используют свой богатый клинический опыт и данные о различных способах терапии, выделяют из них наиболее рациональные.

Книга рассчитана на широкий круг врачей-акушеров-гинекологов, терапевтов, иммунологов и др.

Монография содержит 10 рисунков, 12 таблиц, библиография 986 названий.

Издание одобрено и рекомендовано к печати Редакционно-издательским советом при Президиуме АМН СССР.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема поздних токсикозов беременных, несмотря на значительные успехи медицинской науки и советского родовспоможения, сохраняет свою актуальность. Если этиология этих заболеваний в общем известна (беременность, так как вне ее такие состояния не возникают), то патогенез продолжает оставаться загадочным. Многочисленные теории, созданные представителями различных отраслей медицины, не могли достаточно убедительно объяснить ни первопричину, ни механизм, по которому развиваются эти заболевания. Поэтому совершенно естественно стремление многих авторов приложить свой опыт и знания для решения этой проблемы.

На протяжении последних 10—15 лет был сделан ряд исключительно важных открытий — изучено иммунологическое строение тканей человека в норме и патологии, выяснены основные механизмы тканевого иммунитета, расшифрована молекулярная структура нуклеиновых кислот и белков, изучается код передачи наследственных признаков и многое другое, что позволяет пересмотреть наши представления о механизме возникновения патологических процессов, в том числе и вопросы патогенеза позднего токсикоза, и попытаться в более современном аспекте представить состояние этой проблемы.

Нам представляется, что решение проблемы поздних токсикозов беременных заключается прежде всего в изучении иммунологической, генетически детерминированной несовместимости организмов матери и плода. Известно, что различия по одному гену гистосовместимости

достаточны для инъецирования иммунной реакции. Антигенная же структура плода отличается от материнской по множеству различных систем. Чужеродность плода для материнского организма обусловлена геномом отца, его хромосомным аппаратом. Под непосредственным управлением и контролем генов происходят синтез специфических белков, ферментативные и формообразовательные процессы, формируются антигенные свойства тканей и органов. Предположительно генетический код в хромосомах человека содержит около 2 миллиардов элементов, что делает возможным синтез около 10 миллионов белков. В человеческом организме имеется около 100 000 белковых структур (Pauling и соавторы).

Ферментативные и антигенные свойства белковой молекулы могут изменяться под влиянием мутаций отдельных генов. В настоящее время хорошо изучен множественный генетический полиморфизм по большому количеству антигенов эритроцитов, различных белков плазмы и тканей. Современная антигенная характеристика насчитывает уже более сотни наследственных изменений, и число их продолжает расти. Все это свидетельствует о том, что плод отличается от материнского организма по множеству антигенных систем, и каждая из них в определенной степени может быть чужеродной, на что материнский организм должен был бы ответить специфической иммунной реакцией. Обычно же этого не бывает — беременность протекает нормально, и плод развивается правильно. Поэтому закономерным является утверждение, что подобное состояние приобретено в процессе эволюционного развития и может быть определено как адаптационный иммунитет, который ограждает интересы матери и плода.

С этой точки зрения токсемия беременных можно рассматривать как следствие несостоятельности этого механизма в целом или в отдельных звеньях его, возникшей от врожденной неполноценности или повреждающего действия внешних факторов (болезнь, неправильности питания, гигиенические погрешности и др.), которые нарушили естественный ход адаптационного иммунитета.

Несовершенство адаптационных реакций может быть обусловлено также антигенной особенностью тех факторов, которые исходят от плода в результате его жизнедеятельности.

Таким образом, в основу этой гипотезы нами положено представление о том, что генетическая структура плода отличается от материнской по множеству различных систем, вследствие чего между генетически различными организмами матери и плода возникают очень сложные иммунологические взаимоотношения, которые, с одной стороны, обуславливают при беременности состояние толерантности у матери, с другой — стимулируют развитие плода и тем самым определяют благополучное течение беременности. Неуравновешенность этих процессов в ряде случаев приводит к развитию патологии у матери и плода. Известно, что в течении иммунной реакции важная роль принадлежит центральной и вегетативной нервным системам, функциональное состояние которых оказывает существенное влияние на течение аллергических реакций, обеспечивая механизмы адаптации и регуляции иммунных процессов. Поэтому, пытаясь определить проблему поздних токсикозов беременных с иммунологических позиций, мы полностью исходим из основной методологической концепции, что любое заболевание беременной женщины является выражением патологии целостного организма, в котором все процессы взаимосвязаны и взаимообусловлены.

Ответственность за возникновение иммунологических процессов во время беременности несет также и плацента вместе с оболочками, околоплодными водами, которая находится в тесном контакте с материнским организмом, будучи как бы имплантирована в матку. Следовательно, функциональная состоятельность плацентарного барьера является одним из ведущих факторов, определяющих полноценность адаптационного иммунитета и неосложненное течение беременности.

Сказанное отражено в построении книги. В целом она посвящена иммунологическим аспектам данной проблемы и больше всего — изложению специфических

и неспецифических механизмов иммунитета и агрессивного действия антигенов применительно к нашему представлению о патогенезе поздних токсокозов.

Вместе с тем, мы сочли целесообразным посвятить отдельные главы выявившимся в настоящее время особенностям клинического течения позднего токсокоза, новым методам диагностики начальных стадий его и способам терапии, а также высказать ряд соображений по профилактике этого заболевания.

За все критические замечания, высказанные читателями, мы будем искренне благодарны.

ЧАСТОТА ЗАБОЛЕВАНИЯ



Понятие «поздний токсикоз беременных» (или «поздние токсикозы беременных») включает в себя представление о заболевании, этиологически связанном с беременностью и возникающем преимущественно во вторую половину ее. По мере формирования взглядов на этиологию и патогенез этого заболевания предлагались различные другие определения — «почка беременных», «гестозы», «аллергозы», «нефрит беременных», «гипертензивный синдром беременных», «неврозы» и другие (Leuyden, Б. А. Егоров, Д. Ф. Чеботарев и др.). Эти названия, так же как и «токсикоз беременных», отражали лишь существовавшие в то время представления о существовании происходящих патологических процессов; по мере обнаружения новых фактов возникала необходимость разработки других понятий.

В настоящее время наиболее часто применяют термин «поздний токсикоз беременных», причем выделяют 4 клинические формы: 1) водянка беременных, 2) нефропатия, 3) преэклампсия и 4) эклампсия.

Поздний токсикоз беременных является довольно частым заболеванием, в последнее время отмечается некоторое увеличение частоты его возникновения.

По данным ранних работ, частота поздних токсикозов беременных колеблется в пределах 0,7—2,77%; С. А. Селицкий, 1926 — 4,5%; Zangemeister, 1928 — 2—3%; Т. И. Орлова, 1942 — 0,96%; В. С. Александровский, 1955 — 0,7%.

В более поздних работах сообщаются иные данные о частоте токсикоза беременных. Его частота, по Р. Г. Бакиевой (1960), достигает 3,64%, по К. М. Баженовой (1960) — 7,3%, по С. М. Беккеру (1964) — 4—6%. По данным Л. Г. Сотниковой (1968), частота заболевания поздним токсикозом в г. Казани колеблется от 5,5 до 11,4%.

В работах иностранных авторов также приводятся сведения о значительной частоте поздних токсикозов беременных, достигающей 3,7—12,6% (Wellen, 1952; Hamilton, 1952, и др.).

По мнению ряда авторов, частота заболевания поздним токсикозом беременных находится в зависимости от климато-географических условий. По мере передвижения на юг (Молдавия, Закавказье, Крым, Средняя Азия) частота заболевания снижается. К. И. Орлова (1960) у женщин, живущих на Севере, констатировала заболевание в 11,8% случаев. В условиях резко континентального климата (г. Омск) Р. Г. Бакиева (1961) обнаружила на 9540 родов 3,64% больных нефропатией, К. М. Меликумов (1967) в Самарканде на 34 609 поступивших беременных и рожениц — $4,27 \pm 0,25\%$. Значительно повышается частота заболевания поздним токсикозом при наличии многоплодной беременности, у пожилых женщин и первородящих при неблагоприятных метеорологических условиях (Н. А. Стоцик и Т. И. Орлова, 1952; Tervila, Krokfors, 1965; Griswold a. Cavanach, 1965, и др.). Отмечается выраженная сезонность заболевания — весной и зимой оно встречается значительно чаще, чем летом и осенью.

Наиболее тяжелая форма токсикоза — эклампсия колеблется в пределах 0,29—1,3%. По сводной статистике В. Н. Власова-Денисова (1954), основанной на данных 40 авторов, за 1917—1947 гг. частота заболевания эклампсией составляла 0,74%. В последние годы заболеваемость эклампсией в СССР значительно снизилась и составляет 0,29% общего числа родов (О. К. Никончик и З. И. Скугаревская, 1956).

По отдельным городам и республикам Советского Союза отмечается еще более значительное снижение количества эклампсий. По данным Л. Г. Сотниковой (1968), заболеваемость эклампсией в г. Казани колеблется в пределах 0,13—0,27%, а в среднем составляет 0,22% на 10 381 поступивших в стационар.

В работах иностранных авторов приводятся сведения о значительно большей частоте эклампсии: по данным Kraatz и Winter (1958), она составляет 0,61%, Kyank и Schubert (1960) — 0,70%, Fekete (1963) — 1,6%, Göretzlehner и Wodring (1964) — 0,41%, Lietz (1964) — 0,57%, Andria (1965) — 1,3%. Winter (1963), констатируя значительное снижение частоты эклампсии, отмечает, что частота так называемых бессудорожных форм поздних токсикозов («эклампсизма» и «преэклампсии») продолжает оставаться высокой.

Частота заболевания эклампсией была особенно велика во время Великой Отечественной войны. Л. С. Павлова на основании анализа материалов Московского научно-исследовательского института акушерства и гинекологии сообщает о частоте эклампсии в 1942 г. в 2,5%. В Ленинграде в период Великой Отечественной войны (1941—1942 гг.) заболеваемость эклампсией в отдельные периоды (I квартал 1942 г.) достигала 53%. По данным И. И. Богорова и А. В. Анисимова (1943), частота эклампсии в различных учреждениях в то время колебалась от

0,8 до 13,7, в среднем — 4,5%; по материалам Г. М. Шполянского (1943) — до 10—13%. Заболевание протекало в очень тяжелой форме, и смертность в этот период возросла в 7,5 раза (К. К. Скробанский, 1943). В довоенное время смертность от эклампсии в среднем была 3—4%.

В послевоенное время смертность от эклампсии резко снизилась, однако в структуре причин материнской смертности эклампсия продолжает занимать одно из первых мест. По данным Всемирной организации здравоохранения, поздние токсикозы среди причин материнской смертности занимали в 1960 г. в Японии первое место, в США, Швеции, ФРГ — второе место после группы «прочих осложнений». В Италии (Giardinelli и Carazzone, 1966) смертность от токсикозов в 1955 г. составляла 28,8%, в 1957 г. — 32,7%, в 1962 г. — 31,6% всей материнской смертности. В Испании (Агуеро и соавт., 1966) смертность от поздних токсикозов беременных занимала первое место.

Анализ материнской смертности от поздних токсикозов беременных, по материалам родовспомогательных учреждений, показал, что в настоящее время имеется отчетливая тенденция к снижению этого показателя. По РСФСР смертность в 1965 г. составляла по городам 0,8%, в сельской местности — 1,0% на 10 000 населения. Большие успехи в борьбе с поздними токсикозами беременных, снижение летальности матерей при этой патологии в СССР достигнуты благодаря проведенным у нас государственным мероприятиям по охране материнства, в основу которых положены общедоступность и бесплатность медицинской помощи, широкое проведение мер по предупреждению заболеваний, плановость работы всех родовспомогательных учреждений.

В Постановлении Верховного Совета СССР от 26/VI 1968 г. и ЦК КПСС и Совета Министров СССР от 5/VII 1968 г., которые являются основой нового пятилетнего плана на 1971—1975 гг. в области здравоохранения, предусматриваются дальнейшие мероприятия, направленные на повышение качества оказания специализированной медицинской помощи населению.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Несмотря на то, что вопросы классификации поздних токсикозов беременных обсуждались на ряде всесоюзных съездов и международных совещаний, до сих пор нет общепринятой классификации. Одна из главных причин, существенно осложняющая разработку этого вопроса, заключается в отсутствии единого, четкого представления об этиологии и патогенезе заболевания.

В течение длительного времени многие акушеры придерживались классификации токсикозов, предложенной Seitz. По этой классификации, наряду с «классическими» формами, в группу токсикозов включались и такие заболевания, которые по своей сути не могли быть связаны с беременностью, а лишь встречались у беременных женщин, например заболевания печени, костей, кожи и пр. Происхождение этих заболеваний у беременных, с тех пор как они стали трактоваться как токсикозы, ни в какой мере не стало яснее, вследствие этого вопрос о классификации токсикозов все время пересматривается.

К такому пересмотру в 40-х годах призывал Г. М. Шполянский, который, основываясь на клинических данных и проведенных им и его сотрудниками экспериментах, предложил делить токсикозы «по патогенетическому принципу» на 3 большие группы: 1) аллергозы беременных, включающие эклампсию, нефропатию, гепатопатию (острая желтая атрофия печени), некоторые виды дерматозов; 2) авитаминозы беременных, включающие гидрокс, остеомалацию, пернициозоподобную анемию беременных; 3) вегетозы беременных, включающие неукротимую рвоту беременных, птолизм, астму беременных, некоторые виды дерматозов.

В этой классификации Г. М. Шполянский пытался охватить все заболевания, которые в той или иной степени связаны с беременностью, а главное подчеркнуть основное (ведущее) патогенетическое звено того симптомокомплекса, который сформировался в представлении клиницистов как определенная клиническая форма болезни. Кроме этого, предложенная классификация на-

мечает и пути терапии, которая в ряде случаев оказывает благоприятное воздействие. Например, стертая форма остеомаляции, которая имеет характерную симптоматику, включена автором в группу авитаминозов.

Е. И. Кватер делит токсикозы на первичные, или эссенциальные, и вторичные — на фоне хронических заболеваний или обусловленные таковыми.

Первичные подразделяет по формам: а) с преобладанием одного симптома: отека, протеинурии, гипертензии; б) со значительно выраженными двумя или тремя симптомами (нефропатия); в) по клиническому течению и последствиям, возникающим после перенесенного токсикоза. Вторичные токсикозы автор делит по характеру основного заболевания до родов, на фоне которого развивался токсикоз, и по клиническому течению его.

Выявление основного или сопутствующего заболевания является существенным элементом в представлении об особенностях течения токсикоза. Однако в предложенной классификации нет четкой формулировки тех клинических форм, в которых чаще всего проявляется токсикоз. Это создает известные трудности в пользовании этой классификацией.

В классификации, предложенной американским комитетом по охране здоровья матери (1939) и принятой в большинстве стран, были объединены в группу поздних токсикозов и такие заболевания, как гипертоническая болезнь, заболевание почек. Объединение совершенно различных заболеваний не оправдано ни с точки зрения этиологии и патогенеза заболевания, ни с практической точки зрения.

Неоправданной оказалась также попытка объединить почти все проявления поздних токсикозов беременных, кроме эклампсии, под общим названием «преэклампсия», так как каждая форма имеет некоторые особенности течения патологического процесса, отражающиеся в клинических проявлениях заболевания.

В настоящее время существует и продолжает появляться множество классификаций, основанных на клинических принципах, которые отличаются большей или меньшей подробностью.

Куанк и Scholz (1962) предлагают «компромиссную» классификацию:

1. Специфические для беременности заболевания (наступают после 24 недель, чаще после 30 недель беременности):

А. Преэклампсия (echte Gestose):

- 1) легкие формы,
- 2) тяжелые формы:

а) с одним симптомом, постоянным повышением АД до 180/115 и выше, содержанием белка в моче 5 г/24 ч, олигурией (400 мл мочи за 24 ч), анурией, церебральными

или висцеральными симптомами, рвотой, эпигастральными болями, ухудшением, несмотря на лечение, большим количеством гиалиновых цилиндров в моче;

б) с двумя симптомами: АД 160/100 или выше, содержанием белка в моче 3 г/24 ч, отеками.

Б. Эклампсия.

II. Неспецифические для беременности заболевания (заболевания сердечно-сосудистой системы или почек):

А. Хроническая эссенциальная гипертония:

1) без сопутствующего гестоза:

а) наступает до беременности или до 24 недель беременности — легкие формы (АД ниже 170/100), тяжелые формы (АД выше 170/100);

б) наступает спустя 24 недели беременности — легкие формы (АД ниже 170/100), тяжелые формы (АД 170/100 и выше),

2) с сопутствующим гестозом:

а) легкая форма (АД ниже 170/100 и протеинурия меньше 2 г/24 ч);

б) тяжелая форма (АД 170/100 и выше, протеинурия выше 2 г/24 ч, нарушение функции почек, повышение остаточного азота, изменения глазного дна, гипертензивное заболевание сердца).

Б. Хронические заболевания почек с или без сопутствующего гестоза.

1) хронический гломерулонефрит,

2) хронический пиелонефрит,

3) другие заболевания почек.

III. Другие формы гестозов.

IV. Формы гестозов, не входящих в классификацию.

В сокращенном варианте авторы выделяют:

1) преэклампсию,

2) эклампсию,

3) хроническую эссенциальную гипертонию,

4) хронические заболевания почек.

Основным недостатком этой классификации, так же как классификации, предложенной американским комитетом, является объединение в одну группу хронических заболеваний почек, гипертонической болезни и поздних токсикозов.

Goeske и Schwabe (1965) предложили оценивать состояние больных по балльной оценке, от 1 до 3 баллов для каждого симптома (протеинурии, отека, гипертонии), что равносильно делению заболевания на тяжелую, средней тяжести и легкую формы токсикоза.

Поэтому мы считаем целесообразным, в практическом отношении, придерживаться с некоторой детализацией в основном старой классификации и различать следующие формы токсикозов: 1) водянка беременных: моносимптомная, смешанная и осложненная; 2) гипертония беременных: моносимптомная, смешанная, осложненная; 3) нефропатия беременных: моносимптомная, смешанная, осложненная ; 4) преэклампсия: неосложненная, осложненная; 5) эклампсия: неосложненная, осложненная.

Подобная классификация позволяет подчеркнуть наиболее характерное проявление токсикоза: выражается ли он преимущественно нарушениями водно-солевого обмена (водянка), протеинурией (нефропатия) или к этим явлениям присоединяются нарушения со стороны других систем организма беременной с включением расстройства центральной нервной системы (эклампсия и эклампсия).

Кроме четырех классических форм токсикоза, мы считаем, как и многие отечественные авторы, целесообразным выделить 5-ю достаточно отчетливо выявляющуюся клиническую форму токсикоза — гипертонию беременных потому, что в ряде случаев только гипертонией при почти полном отсутствии других симптомов токсикоз и проявляется. Выделение этой разновидности токсикоза в самостоятельную форму имеет большое практическое значение потому, что настораживает врачей и позволяет не только своевременно применить лечение, но и провести дифференциальную диагностику с начальной формой гипертонической болезни, что также нередко бывает.

Мы не разделяем мнения, что повышение артериального давления у беременных при отсутствии других проявлений токсикоза всегда есть выявление скрыто протекающей гипертонической болезни. Несомненно, что подобные состояния у беременных могут быть, но они не составляют большинства. У подавляющего числа этих больных артериальное давление после родов спадает до нормы, и в дальнейшем никаких проявлений гипертонической болезни не обнаруживается.

Каждая из выделенных разновидностей токсикоза, как известно, может протекать как моносимптомная форма, некоторые авторы называют ее «чистой» формой (С. М. Беккер, 1967). Мы считаем более подходящим для нее название «моносимптомная», так как почти единственным проявлением или, вернее, резко выраженным симптомом токсикоза в данном случае является отек, или протеинурия, или гипертония.

Однако также часто наблюдаются сочетания, которые тоже целесообразно отметить в наименовании клинической формы. Поэтому для тех случаев, когда наряду с основным проявлением токсикоза наблюдаются и другие симптомы, тоже характерные для токсикоза, но выраженные значительно слабее, например, при наличии отеков наблюдается и нерезко выраженная протеи-

нурия, нам кажется подходящим название — смешанная форма. Такие смешанные формы могут быть при водянке, гипертонии и нефропатии. Если же токсикоз развивается на фоне других, хронически протекающих заболеваний — сердца, почек и др., то такие состояния лучше характеризует определение как осложненная форма токсикоза. Осложненная форма может быть при водянке, нефропатии и эклампсии. Классическая триада (отеки, альбуминурия и гипертония) как обязательный симптомокомплекс токсикоза окончательно утратила свое диагностическое значение. В настоящее время все чаще встречаются моносимптомные и стертые формы токсикозов, которые нередко комбинируются с хроническими инфекционными и неинфекционными заболеваниями, резко изменяющими клиническое течение токсикоза.

Насколько велико влияние общего состояния беременной женщины и наличие того или иного заболевания на проявление токсикоза, показывают данные наблюдений, полученные в Ленинграде в период Великой Отечественной войны и блокады (1941—1943 гг.). На фоне голода, гиповитаминоза и нервных напряжений заболевание эклампсией наблюдалось в 10% общего числа беременных и рожениц, которые в 40% протекали при пониженном давлении (Г. М. Шполянский, 1943) и очень часто при отсутствии протеинурии, следовательно, отсутствие того или иного симптома или слабая степень его выражения ни в какой степени не определяют тяжесть и исход заболевания.

В частности, систематические исследования артериального давления в разные сроки беременности у одних и тех же женщин, проведенные у нас в клинике, показывают, что более или менее стабильным оно остается только в 69,0%. В 31,0% артериальное давление в период беременности изменяется. При этом изменения носят разнообразный характер, в том числе в 3,5% отмечается понижение его не только в начале беременности, но и в конце. Таким образом, показатели артериального давления у каждой беременной женщины нужно рассматривать в динамике.

Придерживаясь той или иной классификации, нужно четко представлять, что в настоящее время все они имеют общий недостаток — в предлагаемых названиях форм подчеркивается лишь клиническое проявление токсикоза, но не раскрывается патогенетическая сущность его.

ПАТОГЕНЕЗ

КРАТКИЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

На протяжении многих десятилетий изучения поздних токсикозов беременных были высказаны многочисленные теории, объясняющие этиологию и патогенез этого осложнения беременности. Часть из них быстро забывалась, другие существуют и в настоящее время, подкрепляемые новыми данными.

К забытым теориям относится, например, инфекционная; однако и она находит еще своих сторонников. Так, в 1951 г. Geiger провел ряд экспериментов, которые якобы подтверждают вирусное происхождение поздних токсикозов беременных. Введение мочи или сыворотки крови больных эклампсией животным приводит к их гибели, причем в крови и спинномозговой жидкости у них автор находит небольшие тельца кристаллического характера. На аутопсии в органах подопытных животных Geiger обнаружил изменения, характерные для эклампсии у человека. Для подтверждения своей теории автор провел даже эксперимент на себе, вызвав у себя введение мочи экламптический типичную сывороточную болезнь. С современных позиций изменения, полученные в эксперименте на животных и у самого автора, правильнее считать как результат воздействия продуктов и, в частности, белка, содержащегося в моче женщин, больных эклампсией.

К числу наиболее старых теорий относится представление о токсическом происхождении поздних токсикозов беременных. Еще в 1870 г. Spiegelberg предположил, что причиной эклампсии является отравление углекислым аммонием. Kollmann (1897), Dienst (1918) считали, что в основе развития токсикозов беременных лежат изменения белкового обмена. Dienst обнаружил повышенное содержание «фибрин-фермента» в моче и околоплодных водах у больных поздним токсикозом, считает его специфическим ядом-токсином. Введение мочи и околоплодных вод экспериментальным животным вызывало у них изменения, аналогичные наблюдаемым у больных эклампсией.

Инттоксикационная теория получила наибольшее распространение в 20—40-е годы нашего столетия, и самый термин «токсикозы беременных» был предложен Freund (1915). Дальнейшее изучение показало, что ни углекислый аммоний, ни мочевины, ни другие метаболиты белкового обмена не являются причиной «отравления». Однако эта теория до сих пор находит отражение в практике лечения больных поздним токсикозом «голодом и жаждой». В настоящее время старый взгляд на то, что богатая белками пища при беременности предрасполагает к появлению токсикозов, встречает мало поддержки. Исследования ряда авторов показали, что при полноценной белковой диете количество заболеваний поздним токсикозом беременных снижается, и наоборот, при ограничении потребления белками животного происхождения отмечается значительное увеличение числа заболевших (Dodge и Frost, 1938; Holmes и Morrison, 1947, и др.). Отдельные авторы даже полагают, что причиной поздних токсикозов может быть дефицит плазменных белков и диспротеинемия (С. Я. Капланский, 1953; Bethell и соавт., 1939, и др.).

В настоящее время имеется достаточно обширная литература, которая ясно свидетельствует о благоприятном эффекте применения полноценной белковой диеты у больных поздним токсикозом (Х. Ю. Пийпер, 1954; А. И. Корнилова и Е. Р. Крастинова, 1957, и др.).

По мере дальнейшего изучения различных проявлений заболевания и особенно тех изменений, которые наступают при поздних токсикозах беременных в паренхиматозных органах (почках, печени и др.), возникли представления о ведущей роли измененной функции этих органов в патогенезе токсикозов. Таким образом, в частности, возникла наиболее распространенная и в настоящее время за рубежом почечная теория происхождения токсикозов беременности.

Первые предпосылки этой теории были получены еще в 1880 г. отечественным автором Я. Я. Стольниковым. Накладывая клеммы на почечные артерии, он наблюдал у животных отчетливое повышение артериального давления. Много позже, в 1937 г., Goldblatt повторил опыт Я. Я. Стольникова, наложив клеммы на артерию одной из почек. Повышение артериального давления в этом опыте автор связывал с тем, что ишемизированная ткань почки выделяет фермент ренин, который, соединяясь с алфа₂-глобулинами, образует новое вещество — гипертензин, вызывающий повышение артериального давления. Dill и Erickson (1938) создавали ишемию почек у беременных животных и вызывали у них гипертонию, протеинурию, а затем судороги и коматозное состояние. На аутопсии в печени животных обнаруживались изменения, типичные для эклампсии. Если

животное не погибало, то после родов состояние значительно улучшалось.

Эта теория и в наше время имеет большое число сторонников. Многочисленными исследованиями было установлено, что содержание ренина в плазме крови начинает увеличиваться с первых месяцев беременности, после родов количество его быстро снижается до уровня, характерного для здоровых небеременных женщин. Вещества, аналогичные ренину, были обнаружены у женщин в плаценте и околоплодных водах. Однако содержание рениноподобной субстанции в плаценте больных поздним токсикозом не отличалось от уровня его у здоровых беременных. Как показали исследования Nodari и соавторов (1967), прессорное влияние этой субстанции оказалось не было связано ни с окситоцином, ни с вазопрессинном, ни с катехоламинами. Было обнаружено, что плазма беременных женщин обладает более выраженной способностью инактивировать ангиотензин, чем плазма крови здоровых небеременных женщин. Для того, чтобы вызвать у беременных повышение артериального давления, требовалось ввести им ангиотензина в 2—3 раза больше, чем небеременным. У больных поздним токсикозом чувствительность на введение ангиотензина и норадреналина оказалась значительно более высокой, чем у здоровых беременных женщин (Talledo с соавт., 1968).

По мнению Massapi с соавторами (1967), изменения в системе гипертензин — ренин все же не являются причиной повышения артериального давления, и увеличение гипертензина авторы связывают с регуляцией маточной активности. У здоровых небеременных женщин, по данным этих же авторов, уровень гипертензина составлял 120 ± 24 мг/л, у здоровых беременных женщин — на 1—11-й день до родов — 200 ± 22 мг/л, после родов у здоровых женщин — 219 ± 45 мг/л. У больных поздним токсикозом среднее содержание ангиотензина до родов было 230 ± 29 мг/л, после родов — $190 \pm 5,55$ мг/л.

Возникновение ишемии почек Bieniarz (1959) связывал с нарушением оттока крови из матки за счет высокого расположения плаценты, Wylie (1953) объяснял давлением беременной матки на почки и их сосуды.

Последующие исследования не подтвердили возникновения экспериментальной гипертонии у беременных животных при сужении просвета почечных артерий (Page и соавт., 1941). Наоборот, было отмечено депрессорное влияние беременности при экспериментальной гипертонии, вызванной у животных до наступления беременности (П. Д. Горизонтов и Е. И. Андреева, 1948, и др.). При радиографических исследованиях не подтверждена также связь между местом прикрепления плаценты и частотой возникновения поздних токсикозов беременных (Järvinen с соавт., 1966).

Согласно концепции Bouvdijk, возникновение поздних токсикозов беременных связано с ишемизацией матки. Для подтверждения этой гипотезы был проведен ряд экспериментальных исследований.

Hodari и соавторы (1967) предложили модель обратимого экспериментального «токсикоза беременности». С целью создания экспериментального токсикоза животным еще до беременности на маточные сосуды с обеих сторон накладывали тефлоновые повязки. По мере возрастания срока беременности у животных повышалось артериальное давление, появлялся белок в моче. При ангиографических исследованиях было обнаружено острое сужение маточных артерий, в группе контрольных животных на артериограммах во время беременности было установлено физиологическое увеличение просвета маточных артерий.

К таким же гипотезам, связывающим этиологию и патогенез поздних токсикозов беременных с заболеваниями отдельных органов, относится и плацентарная теория, получившая широкое распространение за рубежом. Так, Berger и соавторы (1963) считают, что плацентарная ишемия приводит к освобождению «плацента», обуславливающего сужение сосудов почек и образование ренина. Ренин, в свою очередь, приводит к образованию ангиотензина-1 и ангиотензина-2, вызывающих спазм спиральных артерий матки и возникновение ишемии плаценты. Таким образом, создается порочный круг, в который вовлекается ряд других систем. В возникновении гипертензии, по мнению авторов, ведущую роль все-таки играет ишемия плаценты; функция почек в происхождении экспериментальной гипертензии значения не имеет.

В этой так же, как и в почечной теории, имеется тенденция связывать возникновение поздних токсикозов беременных с нарушением функции одного какого-либо органа без учета изменений в организме как целом, в котором расстройство общих регуляторных механизмов оказывает решающее влияние на течение и исход заболевания.

Значительным шагом вперед, поставившим во главе проблемы жизненные процессы в целом организме, явилось изучение метаболических процессов во время беременности. На этой основе формировались новые представления о причинах и сущности поздних токсикозов беременных.

Выявление измененной функции желез внутренней секреции (гипофиза, надпочечников, щитовидной и паращитовидной желез) послужило основанием для создания гормональной теории происхождения поздних токсикозов беременных (Е. И. Кватер, 1927; А. Э. Мандельштам и Э. М. Каплун, 1935; А. П. Николаев, 1938; Parviainen, 1949).

При поздних токсикозах беременных количество кортикостероидов, выделяющихся с мочой, увеличивается почти в два

раза, а после приступа эclamпсических судорог — более чем в 7 раз (Devis и Feckhoudt, 1950). Введение дезоксикортикостеронацетата в сочетании с ренином экспериментальным животным вызывало патологоанатомические изменения, характерные для токсикозов (Masson и соавт., 1950). При беременности возникает состояние вторичного гиперальдостеронизма (В. И. Кузнецов, 1966; Gross, 1966, и др.). Однако секреция альдостерона при позднем токсикозе оказалась увеличенной лишь незначительно.

Наиболее яркое выражение нашла гормональная теория в исследованиях Seley и его последователей (Eufinger, 1956; Dassler, 1963) об адаптационной реакции организма на нарушения обмена (в частности, баланса электролитов) при беременности, которые выражаются избытком некоторых гормонов и усилением активности коры надпочечников, что приводит к повышенному содержанию вазопрессорных веществ и гипертензии. Bartholomew и соавторы (1957) главную роль в возникновении токсикозов беременных отводят тромбопластину, который при гипоксии синтиция ведет к образованию инфарктов плаценты и как следствие — к наступлению позднего токсикоза беременных. По мнению Fekete (1963), инфаркты плаценты приводят к увеличению в крови содержания тирамина, который вызывает спазм сосудов и поражение различных паренхиматозных органов. В образовании отеков, по предположению автора, большую роль играют мукополисахариды, выходящие из тока крови в клеточную жидкость.

Придавая важное значение нарушению функции плаценты в патогенезе заболевания, Brown (1946) считает, что гипоксия плаценты ведет к нарушению метаболизма надпочечниковых гормонов и повышению содержания хориального гонадотропина. Hunter и Howard (1961) обнаружили гистеротонин, обладающий вазопрессорным действием. В работе Куянк (1966) приводятся многочисленные сведения о тех изменениях, которые возникают в плаценте и ведут, по мнению автора, к возникновению позднего токсикоза беременных. Основную причину токсикоза автор видит в первичной ферментативной дисфункции плаценты.

Важное значение придается плаценте и сторонниками аллергической теории возникновения поздних токсикозов. В начале XX в., когда Schmorl (1893), Lubarsch (1893), Veit (1905) обнаружили в токе крови матери хориальные ворсины, многие исследователи обратились к изучению поздних токсикозов с этих позиций. В большинстве исследований как чужеродный фактор рассматривались в основном элементы хориальной ткани, которые в процессе беременности, по мнению авторов, вызывали сенсбилизацию материнского организма. Schmorl (1893), Veit (1905) считали, что синтициотоксины и цитотоксины,

содержащиеся в хориальных ворсинках, попадают в ток крови матери и при недостаточной их нейтрализации антитоксическими веществами (синтициолизинами и цитолизинами) могут вызвать эклампсию.

Сторонниками аллергической гипотезы был ряд отечественных авторов (К. К. Скробанский, 1910; С. А. Селицкий, 1926; К. П. Улезко-Строганова, 1935; Б. П. Егоров, 1935; А. И. Серебров, 1937; Г. М. Шполянский, 1943; Г. М. Салганник, 1950; М. А. Петров-Маслаков, 1955—1967, и др.), которыми на основании патоморфологических и экспериментальных данных была создана теория возникновения поздних токсикозов беременных в результате сенсibilизации беременных элементами хориона. Так, А. И. Серебров рассматривал токсикозы как своеобразную аллергическую реакцию сенсibilизированного организма. Однажды перенесенная беременность приводит к десенсibilизации, и поэтому у повторнобеременных токсикозы встречаются реже, чем у первобеременных.

Г. М. Шполянский (1943) вызывал сенсibilизацию свинок раздавливанием рогов матки; разрешающая реакция в виде приступа эклампсических судорог наступала в ответ на последующее введение эмульсии плаценты.

Экспериментальные исследования Seegal, Loeb (1940), М. А. Петрова-Маслакова и сотрудников (Д. Л. Бусловой, 1955; И. Л. Друкарева, 1955; Я. А. Дульцина, 1956; А. И. Осякиной-Рождественской, 1955; А. В. Савшиной, 1955) подтвердили возможность иммунизации животных гомо- и гетероплацентарной тканью.

Howard (1957), Lambotte и Salmon (1963) считали, что токсемию беременных вызывает попадание в ток крови матери околоплодных вод.

Решительными сторонниками гипотезы о происхождении токсикозов беременных в результате систематического попадания в течение всей беременности в материнскую кровь клеток хориального эпителия выступили Seitz (1964), Bartholomew и соавторы (1957). При нормальном течении беременности, по мнению Seitz, происходит обезвреживание (с помощью специальной протенназы) чужеродного белка, содержащегося в эпителиальных клетках. Массивная инвазия или недостаточная ферментативная защита материнского организма вызывает сывороточное воспаление, обуславливающее симптоматику поздних токсикозов беременных.

В ряде других работ как возможные сенсibilизирующие факторы рассматривались антигены эритроцитов и других клеток крови. Так, Dienst (1905) полагал, что в основе поздних токсикозов беременных лежит групповая несовместимость матери и плода. Еще в начале 20-х годов было высказано пред-

положение, что токсикозы чаще развиваются при разных группах матери и плода.

Hirschfeld (1959) подтвердил связь токсикозов с разнородностью групп крови матери и плода и первый ввел термин «гетероспецифическая беременность».

Maskern (1923) также обнаружил некоторую связь между несовместимостью крови матери и плода и развитием преэкламптической токсемии и эклампсии. Pike и Dickins (1954), обобщая большой собственный материал (3651 наблюдение) и данные литературы, пришли к выводу, что основным фактором, определяющим возникновение токсикоза, является гетероспецифическая беременность, и он чаще встречается у женщин, имеющих 0(I) группу крови. Ряд отечественных авторов подтвердили, что поздние токсикозы беременных чаще наблюдаются при групповой несовместимости крови матери и плода (Н. Т. Раевская, 1963, и др.). В крови новорожденных, родившихся от матерей, больных поздним токсикозом, групповые антитела обнаруживаются в два раза чаще и в более высокой концентрации, чем у детей, родившихся от здоровых матерей (В. Г. Матысяк, А. Г. Бирман).

Исследования, проведенные аспирантом ИАГ АМН СССР И. Д. Мамамтавишвили (1970) по определению групповой принадлежности 50% беременных, страдавших токсикозом, показали, что группу крови 0(I) имели 32,6%, группу A(II) — 32,3%, группу B — 20,5%, а AB — 7,6%. Полученные данные свидетельствуют, что у женщин, заболевших токсикозом, чаще встречается группа крови 0(I), а группа A(II) — реже по сравнению с обычным распределением групповой принадлежности. При этом оказалось, что женщины, имеющие группу 0(I) или A(II), в основном Rh (+), наиболее часто страдали нефропатией, а резусотрицательные женщины обследуемой группы чаще болели водянкой.

Таким образом, несовместимость по групповым факторам, по-видимому, имеет известное значение, но только этим возникновение токсикозов полностью объяснить нельзя.

Какова частота заболеваний токсикозом в зависимости от резус-принадлежности беременных еще совсем не выяснено.

Yeffcoate и Scott (1959), анализируя 197 случаев гемолитической болезни, обнаружили, что поздний токсикоз беременных был обнаружен у сравнительно небольшого числа женщин.

При более детальном анализе материалов ИАГ АМН СССР по этому вопросу И. Д. Мамамтавишвили (1970) обнаружил, что существует разница в частоте заболеваемости токсикозом у резуссенсibilизированных женщин и несенсибилизированных, родивших резуссовместимых детей. У первых токсикозы встретились в 16,3%, у вторых — в 28,1%, т. е. у несенсибилизированных токсикозы встретились почти в 2 раза чаще. При этом

женщины, родившие детей с тяжелыми проявлениями гемолитической болезни, страдали токсикозом реже (5,1%), чем матери, новорожденные которых имели легкую форму гемолитической болезни (34,8%).

Приведенные данные по соотношению основных факторов крови матери и плода и их значению в патогенезе токсикозов свидетельствуют о необходимости еще более углубленного анализа и сопоставления многих других показателей, которые помогут уточнить этот вопрос (соотношение групп крови и Rh-принадлежности, степень сенсибилизации, особенности проявления гемолитической болезни новорожденных и др.).

Отдельные авторы (Platt, Stewart, Emery, 1958), в противоположность высказанным соображениям, что плод (плодное яйцо) является источником, вызывающим иммунологические реакции в организме беременной женщины, полагают, что антиген неясной природы имеет материнское происхождение. Попадая в кровь плода, он вызывает образование антител, которые, в свою очередь, оказывают повреждающее действие на организм беременной женщины.

Изучение поздних токсикозов беременных с этих позиций значительно расширило наши знания о патогенезе заболевания, но не дало ответа на вопрос, почему одни женщины заболевают токсикозом, а другие нет.

Рядом отечественных авторов (А. П. Николаев, С. М. Беккер и др.) была разработана кортико-висцеральная (нейрогенная) теория, согласно которой в возникновении поздних токсикозов беременных ведущее значение имеют нарушения центральных нервных механизмов. При таких нарушениях ответные реакции на беременность приобретают патологический характер. В результате наступают изменения жизненных функций организма, а в дальнейшем — поражение паренхиматозных органов и дегенерация их клеточных субстанций.

В настоящее время хорошо известно, что интеграция сложного комплекса гормональных, трофических, вегетативных и других реакций в организме осуществляется центральной нервной системой, которая влияет на жизнедеятельность различных органов и функциональных систем через гипоталамус и гипофиз.

Совершенно очевидно, что при поздних токсикозах беременных возникают очень сложные изменения во многих органах и функциональных системах и, в первую очередь, — в центральной нервной системе.

Однако перестройка кортико-висцеральных взаимоотношений, являясь одним из основных компонентов токсикоза, происходит, вероятно, очень рано, но вторично и не составляет его первопричину.

Пусковой механизм токсикоза беременности, по нашим представлениям, заключается в сложных иммунологических соотно-

шениях между организмами матери и плода и в нарушении (или в унаследованном несовершенстве) тех адаптационных механизмов, которые приобретены женщиной в процессе эволюционного развития для уравнивания биологической несовместимости, обусловленной другим набором генов у плода, в интересах сохранения вида. Более подробно эта точка зрения будет обоснована в последующем изложении.

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОТНОШЕНИЯ ОРГАНИЗМОВ МАТЕРИ И ПЛОДА

Для того чтобы понять особенности иммунологической реакции мать-плод, нужно рассмотреть основные закономерности специфических и неспецифических механизмов иммунитета. При рассмотрении основных положений современной иммунологии мы ограничимся лишь теми данными, которые будут иметь значение в понимании сложных взаимоотношений, возникающих в организме женщины во время беременности.

ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Иммунология как наука о реакции организма на чужеродные (или ставшие чужеродными) макромолекулярные вещества (антигены), имеет более чем полувековую историю. Первые предпосылки для ее становления были получены И. И. Мечниковым и его учениками (С. И. Метальниковым, И. А. Нефедьевым и др.), в дальнейшем она была детально разработана А. Д. Адо (1944—1962), В. И. Иоффе (1960, 1963), Medawar (1957, 1959, 1961) и др.

Современная иммунология изучает как биологические и химические свойства антигенов, так и закономерности, свойственные защитным реакциям организма. Различают неспецифические и специфические механизмы иммунитета. К неспецифическим факторам относятся клеточные защитные свойства лейкоцитов и ретикуло-эндотелиальной системы, гуморальные системы пропердина, лизоцина, комплемента. Специфическая иммунореактивность характеризуется способностью образовывать в ответ на антигенный стимул белковые структуры (антитела), что является необходимым компонентом всякого иммунизаторного процесса.

Образование антител происходит в лимфоидных органах в результате совместной деятельности ретикулярной и лимфоидной систем и осуществляется, как доказано в настоящее время плазматическими клетками (Leduck и соавт.; 1955; Askonas и White, 1956; Nossal, 1959; Holub, 1962, и др.).

Способность других клеток вырабатывать антитела продолжает оставаться дискуссионной. Плазмоциты могут возникать

из лимфоцитов, ретикулоцитов, лимфобластов, адвентициальных клеток и из других форм, являющихся элементами гистиоцитарной линии. Yoffey и Courtice (1956) рассматривают малые лимфоциты как специализированную форму примитивной мезенхимальной клетки, находящейся в покоящемся, относительно неактивном состоянии. Превращение агранулоцитов (моноцитов и лимфоцитов) в гистиоциты было доказано экспериментально, при этом часть клеток, расположенных непосредственно у молекулярных мембранных фильтров, превращалась в клетки, имеющие типичный вид фибробластов (И. Георгиев, 1960; Н. Г. Хрущев, 1969). При культивировании суспензий малых лимфоцитов кроликов в диффузионной камере, которая была помещена в брюшную полость того же кролика, также наблюдалась трансформация 10% лимфоцитов в гистиоциты (Holub, 1962). Дополнительная антигенная стимуляция приводила к образованию плазматоидных клеток. Трансформация малых лимфоцитов в иные формы мезенхимальных клеток, а также в камбиальные клетки лимфоидной ткани послужила основанием для предположения о существовании единого циркулирующего «мезенхимального» фонда (Bugnet, 1959, и др.).

Механизм образования антител в плазматических клетках очень сложен. В настоящее время имеются лишь косвенные указания на то, что избирательное образование специфического белка обусловлено синтезом м-РНК (матричной или информационной РНК), которая кодирует строго определенную аминокислотную последовательность соответствующего антитела. Большинство плазматических клеток продуцирует лишь один тип антител. Для осуществления синтеза антител не обязательно присутствие в плазматических клетках соответствующих антигенов. Отсутствие антигена в плазматических клетках подтверждает предположение о том, что выработка антител связана с трансформацией самого генетического аппарата клетки.

В условиях первичной иммунизации основную долю всей продукции антител в организме обеспечивают лимфатические узлы (Л. Н. Фонталин, 1967). В них синтезируются сывороточные гамма-глобулины, бета₂-М-глобулины и др. (Askonas и White, 1956). Роль селезенки в синтезе антител особенно велика при внутривенном введении антигенов (Keuning и соавт., 1950; Coons, 1953; Shoenberg и соавт., 1965, и др.). Печень, так же как и почки, обычно не участвует в синтезе антител; только при проникновении в эти органы лимфоидных или недифференцированных мезенхимальных клеток проявляется иммунологическая активность их (Azag и соавт., 1963, и др.). Хорошо известна роль печени в синтезе альбуминов.

Синтез антител значительно интенсифицируется под влиянием ревакцинации. После первичного контакта происходит генерализованная перестройка иммунореактивной системы лимфа-

тических узлов, благодаря которой при повторном контакте продукция антител резко ускоряется и усиливается.

Регуляция иммунореактивности органов, участвующих в синтезе антител, осуществляется вилочковой железой, а также гипофизарно-интерренальными механизмами. У тимэктомированных животных антитела в ответ на введение антигена не образуются, хотя наблюдается значительная плазмоцитарная реакция. При удалении гипофиза или надпочечников значительно снижается чувствительность экспериментальных животных к экзо- и эндотоксинам, введение АКТГ гипофизэктомированным или кортизона адреналэктомированным животным восстанавливает устойчивость к инфекционным заболеваниям. Под действием дезоксикортикостерона и соматотропного гормона гипофиза значительно повышается интенсивность синтеза антител (П. Ф. Здродовский, 1961, 1963).

О роли центральной нервной системы в осуществлении различных иммунных реакций в настоящее время имеется довольно значительная литература. Особенно многочисленны данные об изменении функционального состояния высших отделов центральной нервной системы в процессе сенсibilизации чужеродными белками (В. М. Василевский с соавт., 1953; И. Х. Канцеров, 1956; Heimlich и соавт., 1960, и др.). В свою очередь, функциональное состояние различных отделов центральной нервной системы оказывает влияние на течение аллергических реакций.

Cargollo (1958) считает гипоталамус основным аппаратом, обеспечивающим механизмы адаптации при аллергии. Разрушение различных отделов гипоталамуса, серого бугра, зрительного бугра, среднего мозга либо предотвращает развитие анафилактического шока, либо оказывает более или менее выраженное защитное действие, не влияя на проявление местных аллергических реакций (Fillipp и соавт., 1952; Szentvanyi и Szekely, 1958). Разрушение вентро-медиальных ядер среднего гипоталамуса, как показали опыты И. С. Гущина (1962), ведет к атрофии надпочечников. Об участии гипоталамуса в регуляции иммунных процессов свидетельствуют также работы Д. Е. Альперн (1962, 1963), Venetato с соавторами (1960) и др.

Процесс антителообразования может существенно изменяться в зависимости от характера антигена, способа и краткости его введения. Landsteiner (1936) впервые доказал, что антигенная активность белков различна и что она зависит от наличия детерминантных групп. Изменение естественных белков методом диазотирования вызывало возникновение азопротейнов, в которые можно было включить любой ароматический остаток. Иммунизация кроликов приводила к выработке специфических антител против данного ароматического остатка. Полученная антисыворотка реагировала не только с белками,

которыми производилась иммунизация, но и другими белками, содержащими ту же самую ароматическую группу. Наиболее высока антигенная активность белков, содержащих ароматические аминокислоты, особенно тирозин.

В зависимости от способа иммунизации большой эффект можно получить при внутривенном и внутримышечном введении, так как здесь имеет место в основном проникновение через разветвленную систему лимфатических сосудов, пропускающих крупномолекулярные вещества, в частности белки. По данным Yoffey и Courtice (1956), белки плазмы полностью циркулируют через лимфу каждые 1—2 дня. Кровеносные капилляры обычно малопроницаемы для белковых веществ, имеющих молекулярный вес свыше 20 000.

Чужеродные сывороточные белки почти совершенно не задерживаются лимфатическими узлами. Исследования с помощью иммунофлуоресцентного метода показали, что чужеродный овальбумин и гамма-глобулин через 6—19 часов после введения в стопу кроликов выявляется в клетках медуллярных тяжей, в ретикулярных клетках лимфатических узлов, причем следы антигенов были обнаружены даже в ядрах клеток. Чужеродные белки обнаруживаются в крови экспериментальных животных на протяжении нескольких дней. По данным Weigle (1960), период полураспада чужеродных гамма-глобулинов составляет от 1,6 до 3,0 дней.

Удаление из организма циркулирующих в крови антигенов происходит в три этапа. На первом этапе, в фазу эквilibрации, которая продолжается 1—2 суток, устанавливается равновесие между чужеродным белком и белком, фильтрующимся в ткани и лимфу. Во вторую фазу происходит медленная элиминация белка, которая сменяется третьей фазой «иммунной элиминации». Циркулирующие антигены в этой фазе быстро исчезают из крови вследствие фиксации их появляющимися антителами, а также сенсibilизированными клетками.

Очищение крови от чужеродных белков происходит главным образом за счет активных мезенхимальных клеток различных органов; особую роль играют ретикулоэндотелиальные элементы печени и селезенки. При введении экспериментальным животным диазотированных или йодированных с метками S^{35} или C^{14} чужеродных альбуминов и глобулинов отложение их обнаруживается в печени, селезенке, легких и костном мозге. Метки S^{35} и C^{14} , присутствующие в детерминантных группах вазопротеинов, сохраняются в организме животных на протяжении многих месяцев. Вскоре они обнаруживаются в микросомах, а позже в митохондриях. Наличие большей части радиоактивности в митохондриях свидетельствует о деградации антигена и связи его радиоактивных детерминантных групп с другими

компонентами клеток (Haigowitz и соавт., 1955; Garwey и Campbell, 1957).

Резорбтивная активность различных органов и тканей иммунизированного организма значительно увеличивается (В. М. Берман и Е. М. Славская, 1955; Н. В. Медуницин, 1962, и др.).

Для понимания сущности иммунопатологического процесса, могущего возникнуть во время беременности, большое значение имеет один из видов иммунологической реактивности, а именно аллергическая реакция замедленного типа. В большинстве работ проводилось изучение аллергических реакций замедленного типа, возникших под действием аутоаллергенов (аутоантигенов). Это связано с тем, что аутоиммунные процессы являются патогенетическим механизмом многих заболеваний. По-видимому, имеет значение также и то, что при аутоиммунизации наблюдается перманентность патологического процесса, так как постоянно сохраняется источник антигенной стимуляции. В этом отношении напрашивается аналогия с возникающим во время беременности состоянием перманентной «гомоаллергии».

Waksman (1962) выделяет 5 основных типов аутоиммунных аллергических реакций: 1) туберкулинового типа, 2) контактного типа (контактный дерматит), 3) экспериментальную аутоаллергическую реакцию, 4) аллергическую реакцию к очищенным белкам, 5) аллергическую реакцию «удаления трансплантата». Морфологически все эти типы аллергической реакции замедленного типа характеризуются периваскулярной лимфоцитозитарной инфильтрацией, некрозом соединительной ткани и, частично, паренхиматозных элементов и метаплазией плазматических клеток. Особое значение в возникновении аллергических реакций замедленного типа имеют сенсibilизированные лимфоциты (Waksman, 1961; Hess и соавт., 1961; и др.). Активное участие лимфоидных клеток позволило А. И. Абрикосову (1953) определить аллергические реакции замедленного типа как аллергию «клеточного типа».

В основе аллергической реакции замедленного типа лежат процессы клеточной сенсibilизации, при которой резко возрастает способность клеток ретикулоэндотелиальной системы фиксировать специфические антигены. В возникновении и развитии патологического процесса большее значение имеют связанные с тканями «локализующиеся» антитела, чем гуморальные.

В настоящее время установлено, что между антителами крови и антителами, фиксированными на поверхности клеток, существуют скорее количественные, чем качественные различия. Это варианты иммунологического ответа, и они зависят от способа иммунизации. Для получения гуморальных антител нужны большие количества антигена.

Hell (1949) полагает, что реакция замедленного типа является одним из проявлений «неполной» сенсibilизации,

соответствующей фазе индукции, т. е. сенсибилизации клеток РЭС к специфическому антигену. Продолжение специфической аутоантигенной стимуляции приводит к постепенному созреванию плазмочитов и образованию циркулирующих антител. В. И. Медунин (1963) также рассматривает клеточную гиперчувствительность как раннюю стадию иммунного ответа, после чего наступает вторая стадия, в период которой вырабатываются гуморальные антитела. В онтогенезе первыми проявлениями иммунитета является фагоцитоз, следующей ступенью — специфическая клеточная реакция иммунитета, и только на более поздних стадиях онтогенеза и филогенеза появляется способность образовывать антитела (Я. Штерцль, 1961).

Патогенетическая роль гуморальных антител до последнего времени была неясна. По мнению Waksman, гуморальные антитела вызывают повреждение клеток, находящихся в «сuspensionях» (эритроциты, лейкоциты и другие клетки), а также эндотелия, например, сосудов базальной мембраны в почечных гломерулах, в то время как антитела, фиксированные на клетках, вызывают изменения в твердых тканях. Во всяком случае, появление гуморальных антител является одним из наиболее надежных показателей иммунопатологического состояния.

В ответной иммунологической реакции организма принимают активное участие различные органы и функциональные системы, жизнедеятельность которых под влиянием введенных антигенов значительно изменяется. Выяснение характера этих изменений или, по определению А. Д. Адо, общих патологических механизмов имеет существенное значение в понимании патогенеза аллергических заболеваний.

Согласно концепции А. Д. Адо, в аллергической реакции различаются три стадии:

1. Иммунологическая, которая характеризуется соединением антигена с антителом в тканях и жидких тканевых средах.

2. Патохимическая, во время которой происходит освобождение физиологически активных продуктов альтерации тканей.

3. Патофизиологическая, характеризующаяся нарушением функции различных органов и систем, и в первую очередь нервной системы, в генезе которых значительную роль играют физиологически активные вещества.

В настоящее время внимание исследователей привлекает интимный механизм как иммунологической, так и патохимической стадии.

Реакция антиген — антитело отличается высокой иммунохимической специфичностью. Каждый антиген соединяется с теми молекулами антитела, к которым имеет наибольшее сродство. В специфической реакции участвует только 2% поверхности молекулы антител, величина этого участка не превышает 700 квадратных ангстремов. Молекулярный механизм взаимодействия

антигена с антителом неизвестен. Несомненно лишь то, что отдельные участки поверхностей молекулы антигена и антитела должны быть комплементарными. В соединении антигена с антителом основную роль играют водородные, вандерваальсовы (неспецифическое притяжение, возникающее при значительном сближении двух атомов) и ионные связи. Несмотря на то, что эти связи относятся к слабому (вторичному) типу связи, они достаточно прочны. Энергия взаимодействия может достигать 10 ккал/моль, так что комплекс антиген — антитело распадается сравнительно редко.

В осуществлении иммунологической стадии немаловажную роль играет активация протеолитических ферментов. Как известно, протеолитические энзимы находятся внутри лизосомов или связаны с другими клеточными структурами. Биологическое значение и механизмы действия их выяснены еще недостаточно. Предполагается, что они высвобождаются и становятся активными при разрушении клетки. Протеолитические энзимы в свою очередь приводят к освобождению физиологически активных веществ как в тканях при анафилактических и анафилактоидных реакциях, так и *in vitro* (Ungar и Damgaard, 1955). Появление клеточной протеазы способствует освобождению гистамина из многих клеток, где он находится в связанном с протеинами или пептидами состоянии (Tokuda и Weiser, 1961). В результате протеолиза альфа₂-глобулинов образуется ангиотензин, брадикинин и другие активные «шоковые» яды (Scheiffarth и соавт., 1964). Большинство биогенных аминов образуется в результате действия энзимов, вызывающих декарбоксилирование ароматических аминокислот: так, воздействие декарбоксилазы на гистадин ведет к образованию гистамина, декарбоксилирование триптофана — серотонина. В настоящее время известно не менее 12 биологически активных веществ, участвующих в механизме аллергических реакций. К ним относятся: ацетилхолин, гистамин, серотонин, брадикинин, гепарин, калликреин, медленно действующее вещество и др. (Feldberg и соавт., 1958; Fox и соавт., 1958; West, 1960; Brocklehurst, 1956; Rocha a. Silva, 1956, 1964, и др.).

Важную роль в развитии сывороточной болезни, экспериментальной анафилаксии и аллергических заболеваний человека играет гистамин. Выделение гистамина происходит и *in vitro* при добавлении антигена к изолированной легочной, бронхиальной ткани или к сенсibilизированным лейкоцитам человека.

По данным Boreus и Charkavarty (1960), при анафилактической реакции выделяется из каждой тучной клетки 12—17 м μ гистамина.

Освобождающийся при разрушении тучных клеток гистамин повышает проницаемость сосудов, стимулирует фагоцитарную активность клеток ретикулоэндотелиальной системы, вызывает

увеличение количества лейкоцитов, тромбоцитов тучных клеток и эозинофильных лейкоцитов (Ф. М. Супоницкая, 1952; И. Лазовский, 1965; Riley, 1955). Кровь здорового человека и животных обладает способностью резко уменьшать фармакологический эффект введенного гистамина, что дало основание говорить о гистаминопексических свойствах крови (П. М. Ишимова и Ю. П. Бородин, 1963; Parrot и соавт., 1958, 1959, 1954, и др.). Гистаминопексическая активность сыворотки резко уменьшается при сенсibilизации организма.

Имеющийся обширный фактический материал, свидетельствующий о важной роли гистамина в механизмах аллергических реакций, позволил ряду авторов создать гистаминовую теорию аллергии (Dale, Laidlaw и др.). Однако унитарная «гистаминовая гипотеза» не могла объяснить все разнообразие явлений, обнаруживаемых при анафилактическом шоке. В настоящее время установлено, что многие проявления аллергической реакции, которые раньше объясняли действием гистамина, обусловлены влиянием других факторов. Для органов, имеющих холинергическую реакцию, выделение гистамина не является обязательным для развития аллергической реакции так же, как в феномене Артюса, Dale-Schultz, кожных аллергических реакций замедленного типа при лекарственной аллергии и других ее видах (М. И. Ундрицев, 1939; А. Д. Адо, 1944, 1946; Л. М. Ишимова, 1962; Parrot, 1957; Feldberg и соавт., 1958).

Очень интересные данные, имеющие значение в оценке гистаминовой гипотезы, были получены при применении либераторов гистамина. Это большая группа веществ, которая обладает способностью высвобождать гистамин, разрывая рыхлые связи его с белками ткани. К либераторам гистамина относятся многие вещества: морфин, кодеин, атропин, хинин, соединение 48/80, пептоны, L-1935 и др. При их введении наблюдаются слабо выраженные симптомы шока, вызванные эндогенным гистамином.

А. Д. Адо (1958) полагает, что аллергические реакции имеют полиергические механизмы, т. е. антигены вызывают высвобождение того биологически активного продукта или агента, который освобождается при раздражении физиологически адекватными раздражителями: холинергические иннервационные аппараты в ответ на действие аллергена выделяют ацетилхолин, симпатические иннервационные аппараты — симпатин, гистаминергические — гистамин.

Активное участие в механизмах аллергических реакций принимает система ацетилхолин — холинэстераза. Первые сведения были получены в 1936 г. Г. Кеммерером (1936). Последующие многочисленные экспериментальные исследования показали, что в процессе иммуногенеза снижается активность холинэстеразы, увеличивается содержание ацетилхолина в экстрактах органов морских свинок, погибших от анафилактического шока. Во время

анафилактического шока ацетилхолин появляется в спинномозговой жидкости (А. М. Мелик-Меграбов, 1937, 1938).

Предварительное воздействие ионизирующей радиации приводило к еще более значительному снижению активности холинэстеразы сыворотки крови и органов экспериментальных животных (Г. П. Золотникова, В. А. Крживокольский, 1964). Laborit и Mogand (1946) характеризовали анафилактический шок как «гипохолинэстеразный диатез», считая, что при этом патологическом состоянии происходит инактивация холинэстеразы, обуславливающая накопление ацетилхолина. Предварительное введение холинэстеразы сенсibilизированным животным за несколько минут до введения разрешающей дозы антигена уменьшало проявления анафилактического шока; введение же ингибитора холинэстеразы (прозерина) значительно ухудшало течение заболевания и увеличивало частоту летальных исходов (Ve'avor, 1962). В процессе алергизации увеличивается количество ацетилхолина и снижается активность холинэстеразы. Повышение уровня ацетилхолина отмечается к 10-му дню сенсibilизации, одновременно повышается активность истинной и ложной холинэстеразы; в дальнейшем компенсаторно-защитные реакции организма ослабевают и количество ацетилхолина вновь повышается, а активность специфической холинэстеразы снижается (Е. Д. Цинберг, 1965). При анафилаксии происходит снижение активности холинацетилазы сыворотки крови и эритроцитов (Yamamoto, 1959).

Ацетилхолин резко снижает гистаминапектическую способность крови, введение ингибиторов холинэстеразы уменьшает способность сыворотки связывать добавленный гистамин (Raulet, Klanet, 1957).

Углубленное изучение механизмов аллергической реакции, произведенное А. Д. Адо и его учениками, показало важное значение холинергических процессов в качестве промежуточного звена между воздействием антигена на рецептор и возбуждением чувствительных нервных окончаний. При измененной иммунобиологической реактивности организма рецептивный аппарат реагирует на значительно более слабые концентрации раздражителя, чем в нормальных условиях (М. А. Ерзин, 1947). По концепции А. Д. Адо чужеродный белок является раздражителем в одинаковой мере и для симпатической и парасимпатической нервных систем. У сенсibilизированных животных во время анафилактического шока резко увеличивается содержание адреналина и норадреналина, что свидетельствует о возбуждении адреналовой системы. Содержание катехоламинов начинает повышаться уже через 10—20 секунд после введения разрешающей дозы антигена, и соответственно поднимается артериальное давление, но затем артериальное давление падает, а содержание катехоламинов продолжает нарастать. Развитие коллапса на

фоне максимального накопления в крови прессорных аминов, вероятно, связано с нарушением десензитивного механизма регуляции функции нервной и гуморальных систем с потерей чувствительности к возбуждающему действию соответствующего гормона или медиатора. Ослабление чувствительности периферических рецепторов обусловлено компетивными (конкурентными) взаимоотношениями медиаторов, обладающих противоположным действием, т. е. преобладающим действием гипотензивных веществ. В свою очередь, функциональное состояние симпатической нервной системы оказывает влияние на течение анафилактического процесса. Стимуляция функций симпатической нервной системы тормозит развитие анафилактического шока, угнетение симпато-адреналовой активности вызывает усиление шоковых реакций. Блокада адренорецепторов дигидроэрготамином до введения разрешающей дозы антигена свинкам вызывает усиление шоковых реакций и приводит к гибели экспериментальных животных. Аналогичный эффект вызывает применение симпатолитического препарата орнида. Двусторонняя демедуляция надпочечников значительно отягощает течение анафилактического шока и увеличивает смертность животных (В. К. Козлов, 1968). Таким образом, симпато-адреналовая система выполняет защитно-компенсаторные функции, направленные на устранение нарушений в организме.

В настоящее время установлена огромная роль серотонина (5-окситриптамина) в патогенезе аллергических реакций (А. Д. Адо, 1958; Л. М. Ишимова и соавт., 1962; Fischer, 1949, и др.). Освобождение серотонина имеет решающее значение в возникновении анафилактического шока у ряда экспериментальных животных. После введения разрешающей дозы антигена увеличивается содержание серотонина в крови, в легких, печени, а также экскреция основного метаболита серотонина 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) (Л. М. Ишимова и соавт., 1962, 1963; Waalkes и соавт., 1959, 1960, и др.).

Введение антигена у сенсибилизированных животных приводит к дегрануляции тучных клеток и базофильных лейкоцитов и высвобождению серотонина (Rowley и Benditt, 1956, и др.). Эта реакция дегрануляции в настоящее время используется как один из наиболее ранних и точных методов определения сенсибилизации (Shelley, 1963). *In vitro* освобождение серотонина при взаимодействии антигена с антителом было обнаружено Humphrey и Jaques (1955).

У человека при аллергических заболеваниях также увеличивается содержание серотонина крови (Parrot, Flavian, 1959; West, 1959, 1960, и др.). Сыворотка крови здорового человека обладает способностью связывать 5-окситриптамин, при этом определенную роль играет церулоплазмин. При аллергических реакциях

серотонинтоксическая способность крови резко уменьшается (Parrot, Flavian, 1959).

При взаимодействии антигена с антителом из тучных клеток и базофильных лейкоцитов освобождается не только серотонин, но и многие другие биологически активные амины. В тучных клетках происходит синтез ацетилхолина, гистамина, брадикинина, гепарина, гиалуроновой кислоты и др. Точными прямыми исследованиями было установлено, что в тучных клетках содержание гепарина составляет 2,7—4,0%, гистамина — 1,1%, серотонина — 0,6% объема клетки. Механизм выделения этих веществ при аллергических реакциях не ясен. По мнению Мота (1960), часть антител фиксируется на поверхности тучных клеток (антитела, «сенсibiliзирующие тучные клетки»). При взаимодействии с антигеном происходит выброс ацетилхолина, серотонина, гистамина и других биологически активных аминов, которые обуславливают соответствующие проявления аллергической реакции.

Тучные клетки и базофильные лейкоциты распространены по всему организму и составляют в целом массу, большую, чем вес печени (Asboe-Hansen, 1954).

На антигенные раздражения активно реагируют и другие элементы мезенхимальной ткани, а именно плазматические клетки, фибробласты, гистиоциты. Все эти клеточные элементы составляют, по определению А. Поликар и А. Колле (1966), «фагоцитарный ансамбль гистиоцитов», который осуществляет резорбцию из крови корпускулярных и молекулярно-дисперсных антигенов. Ретикулярные клетки участвуют в синтезе антител к чужеродному белку, о чем свидетельствует накопление в них РНК и эргастоплазмы в процессе иммунизации (А. П. Гиндин и Х. К. Форштер, 1958; Good, 1960, и др.). В гистиоплазмоцитах происходит синтез протеинов и гликопротеидов. Гистиоциты способны накапливать липиды, фосфолипиды и липопротеиды.

Участие клеток РЭС (в основном печени) в продукции мукополисахаридов убедительно продемонстрировано в опытах А. А. Тустановского и Ф. С. Барановой (1964). Введение кроликам папаина (10 мг/кг), гиалуронидазы (30 мг/кг) приводило к повышению уровня кислых полисахаридов (урановых кислот). Содержание мукопротеинов в первые дни, напротив, даже снижалось, и только через 2 суток происходило повышение их уровня. Этот эффект не зависел от специфики введенных ферментов. Альбумины, не вызывающие распада тканей, также оказались способны повысить содержание мукопротеинов уже через 24 часа. И ферменты, и альбумины, являющиеся чужеродными белками, приводили к усилению биосинтеза мукопротеинов. Одновременное введение торотраста блокировало биосинтез мукопротеинов. Селективная же стимуляция зимозаном гиперплазии ретикулоэндотелиальных клеток вызывала адекватное

повышение синтеза мукопротеинов. На основании своих исследований авторы приходят к выводу, что повышение содержания мукопротеинов является объективным показателем общей реактивности организма и свидетельствует о высоте механизмов неспецифического иммунитета.

Межклеточное вещество соединительной ткани продуцируется фибробластами и тучными клетками. Из протеинов, находящихся в основном в веществе соединительной ткани, в настоящее время идентифицированы альбумины и глобулины плазмы. Мацини (1964) рассматривает рыхлую соединительную ткань как экстравазальное депо для сывороточных белков, откуда они при необходимости могут поступать в кровяное русло. Мукополисахариды основного вещества изучены меньше, несмотря на посвященную им огромную литературу.

Основное вещество мезенхимальной ткани, активно реагируя на действие многих энзимов и гормонов, принимает участие в регуляции питания клеток, в межклеточном обмене, служит депо для воды, солей, обеспечивает иононию и изотонию крови, выполняет коллоидноосмотические функции.

Протенны, углеводно-белковые комплексы, липопротеины сыворотки крови в известной степени отражают интенсивность сложных процессов, протекающих в соединительной ткани (А. А. Тустановский и Ф. С. Баранова, 1964; М. М. Минебаев, 1966; Waksman, 1961, 1962). При различных патологических состояниях наблюдается выход белка из тканей и увеличение его концентрации в крови.

В процессе иммуногенеза были выявлены существенные изменения в содержании протеинов, глико- и липопротеинов сыворотки крови (В. В. Падегимас и В. А. Вайчовенас, 1962; В. П. Кветков, 1963; И. Х. Канцеров, 1956, и др.). Диспротеинемия, увеличение липо- и гликопротеидов были обнаружены и при заболеваниях аллергической природы (диссеминированная красная волчанка, ревматизм, заболевания крови и др.).

Важным составным элементом почти всех гликопротеиновых фракций сыворотки крови являются сиаловые кислоты. В составе альфа₁-глобулинов содержится 10,6—10,8% сиаловых кислот (Smidt, Engelhorn, 1953, и др.), альфа₂-глобулинов — 5,7% (Werner, Odin, 1952, и др.). Обнаруживаются сиаловые кислоты в качестве простатической группы и в составе гамма-глобулинов (Böhm, 1959). По мнению Montreuil и Biserte (1957), окрашиваемым реактивом Шиффа компонентом на глюцидограмме являются сиаловые кислоты. Определение содержания сиаловых кислот может дать представление о суммарном содержании углеводно-белковых компонентов сыворотки крови. В процессе иммунизации происходит достоверное увеличение сиаловых кислот (М. М. Минебаев, 1966). При заболеваниях, имеющих аутоаллергический генез, отмечается увеличение концентрации

сиаловых кислот (Т. П. Борисова и Э. Г. Ларский, 1960; Hess с соавт., 1957, и др.).

Изменения содержания липопротееидов сыворотки крови в процессе иммуногенеза представляют особенно большой интерес, так как в настоящее время известно, что часть антител, образующихся в организме в ответ на антигенное раздражение, являются липопротееидами.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ МАТЕРИНСКОГО ОРГАНИЗМА ПРИ НОРМАЛЬНОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ПОЗДНИМ ТОКСИКОЗОМ БЕРЕМЕННОСТИ

При описании этого раздела мы исходили из современных представлений о том, что явления аллергии и иммунитета по своему происхождению тесно связаны между собой и являются выражением единого иммуноаллергического процесса.

Рассматривая поздние токсикозы беременности как проявления несовершенства или нарушения иммунозащитных механизмов у матери, обусловленных антигенными различиями организмов матери и плода, следует отметить, что в течение сложных иммунобиологических реакций, возникающих при беременности, имеют значение как клеточные антитела, так и антитела, вторично фиксированные на клетках. В крови больных поздним токсикозом обнаружены специфические антитела к различным органам и тканям плода и плаценты.

Как в 1953 г. обнаружил у 20 из 119 больных поздним токсикозом антитела против плацентарной полисахаридной фракции.

Lewens и Prokop (1953), используя в качестве антигена печень новорожденных, выявили у 8 из 9 обследованных больных поздним токсикозом резко положительную реакцию пассивной гемагглютинации, в то время как у здоровых беременных реакция была положительной только у 3 из 22. У всех 12 небеременных реакция была отрицательной.

Mosler (1959) с помощью специфической антисыворотки против печени и почек новорожденных у двух больных с эклампсией обнаружил антитела к обоим органам. При более легком течении заболевания одновременное выявление антител к почкам и печени отмечено лишь у двух больных, у остальных обнаруживались антитела либо к печени, либо только к почкам. Несмотря на то, что были использованы антисыворотки против органов плода, авторы пришли к выводу, что основное значение в патогенезе гестозов имеет аутоиммунизация ставшими чужеродными для организма матери клетками печени. Такую же принципиальную возможность возникновения токсемии беременных в результате аутоиммунизации допускают и чешские

авторы (Wagner, Zavazal, Maly, Kasalova, Mekl и Prokop, 1959), которыми были исследованы 113 женщины, из них 66 — с преэклампсией и 47 — с нормальной беременностью. Методом пассивной агглютинации по Бойдену с применением антисывороток против печени, почек и миокарда плода были обнаружены специфические антитела, причем была установлена зависимость между титром антител и тяжестью заболевания.

В дальнейшем антитела против органов плода были выявлены не только у больных поздним токсикозом, но и у здоровых беременных. Wilken (1963) на основании анализа исследований, проведенных у 406 беременных, с применением антигенов плаценты, печени и почек плода приходит к заключению, что сенсибилизация против различных органов плода происходит и при неосложненном течении беременности. Методами пассивной гемагглютинации по Бойдену, двойной диффузии по Ухтерлони, преципитации в агаре антитела против печени обнаружены в 25%, против плаценты — в 40%, против почек — в 23—25% случаев. У больных гестозами процент выявления антител значительно увеличивался. При «хронической гипертонии» и заболевании почек такого увеличения титра антител не обнаруживалось. Разницы в выявлении антител при различных формах гестозов у перво- и повторнобеременных, беременных с различными группами крови и резус-принадлежностью не отмечено.

На частоту появления и содержание хориальных антител у больных поздним токсикозом влияет срок беременности, продолжительность и степень тяжести заболевания. Как правило, антитела начинают выявляться во вторую половину беременности при достаточно отчетливо выраженной клинической картине заболевания. Сыворотка крови больных дает более выраженную задержку гемолиза при токсикозах, продолжавшихся 9—12 недель, а также при более тяжелых формах заболевания. Исключение составляют женщины, перенесшие эклампсию: у них антитела встречаются реже, чем при тяжелой нефропатии, а задержка гемолиза значительно менее выражена. Эти антитела не являются специфичными для больных поздним токсикозом, они появляются и у практически здоровых беременных. И. С. Климец выявила хориальные антитела у больных поздним токсикозом в 69,1%, а у здоровых беременных — в 8,5%. П. Г. Жученко (1968) обнаружил антитела к плаценте в 61,9%, к печени плода — в 42%, к почкам плода — в 55,5%. В сыворотке крови здоровых беременных изоантитела к гомологичной плаценте были определены в 20,8%, к печени плода — в 11,5%, к почкам плода — в 15%.

По данным О. Л. Линевой (1968), полученным с помощью реакции Бойдена, антитела, специфически реагирующие с антигенами тканей собственной плаценты и плодных оболочек, были обнаружены у больных поздним токсикозом в 78,4%. У здоро-

вых беременных женщин реакция Бойдена оказалась отрицательной в 73,6%, и только в 16,4% была слабоположительной. При постановке реакции Бойдена с сыворотками, истощенными соответствующими антигенами, было выяснено, что ткани плода при нормально протекающей беременности отличаются в антигенном отношении от таковых при поздних токсикозах беременных. В сыворотке крови больных поздним токсикозом антитела к элементам плодного яйца выявлялись тем чаще, чем тяжелее протекало заболевание.

Sirbu с соавт. (1967) использовали в своих исследованиях в качестве антигенов экстракты из почек, печени и легких женщин, а также вытяжки из свежих нормальных плацент женщин с резусотрицательной кровью 0(I) группы. С помощью реакции связывания комплемента в сыворотке крови здоровых беременных женщин антитела против почечной ткани были обнаружены в 12,9%, антипеченочные — в 3,2%. При поздних токсикозах беременных антипочечные, антиплацентарные, антипеченочные и антилегочные антитела обнаруживались значительно чаще. Авторы считают, что возникновение поражений различных органов при поздних токсикозах патогенетический может быть связано с появлением специфических антител.

В сыворотке крови беременных женщин были выявлены также «антистадиоспецифические» антитела (Л. С. Волкова, 1967; О. Е. Вязов и соавт., 1957, 1958, 1962, и др.). По данным А. И. Исхакова (1965), при беременности в 6—9 недель содержание в крови их очень незначительно; при сроке беременности в 15—19 недель и особенно 35—40 недель антитела против органов плода выявляются с большой четкостью и регулярностью. Сыворотка крови беременных в значительно более слабой степени реагирует с тканями взрослых людей. У небеременных антистадиоспецифические антитела не были выявлены.

Hulka и Brinton (1963) с помощью метода флуоресцирующих антител выяснили, что обнаруживаемые в сыворотке крови здоровых родильниц антитела дают специфическую реакцию с синтицием. При гестозах эти антитела обнаруживаются значительно раньше, уже во время беременности. Авторы полагают, что раннее обнаружение антител у больных поздним токсикозом обусловлено нарушениями специфических механизмов связывания антител. Иммунологические исследования плаценты с помощью меченных флуоресцеином антител показали, что окрашенные частички, образовавшиеся, вероятно, в результате реакции антиген — антитело, имеют очень характерное расположение — в эпителии и строме синтиция (Wilken, 1963).

Для определения антигенных взаимоотношений между эпителием трофобласта и лимфоцитами крови беременных Cuggie (1967) провел ряд исследований *in vitro*. При воздействии на культуру ткани трофобласта неиммунными лимфоцитами

беременной женщины отмечался заметный цитотоксический эффект, а на 4-й день почти полная деструкция культуры. Аналогичное воздействие оказывали аллогенные лимфоциты. Авторы пришли к заключению, что трофобласт («трансплантат») отделен от организма матери («хозяина») неклочным барьером, создаваемым на основании антигенных взаимоотношений между эпителием трофобласта и лимфоцитами матери.

В эксперименте введением антиплацентарной антисыворотки удается создать модель поздних токсикозов (McCaughey, 1955; Langford и соавт., 1967). Между плацентой и почками обнаружена перекрестная реакция, свидетельствующая об их антигенном родстве (Stebly, 1962; Ross, 1965).

Интересные, но довольно противоречивые данные были получены при изучении реакции связывания комплемента. Известно, что развитие иммунного процесса сопровождается изменениями активности комплемента. В настоящее время снижение титра комплемента расценивают как реакцию системы комплемента на активацию иммунокомпетентных систем (Asherson, 1960), возможно, связанную с образованием комплексов антиген — антитело. В более ранних работах было обнаружено у беременных содержание комплемента, близкое к уровню его у небеременных; при позднем токсикозе титр был высоким (А. В. Бетюцкая, 1925; А. А. Лебедев и Р. Е. Месик, 1936). Wilken (1963) отмечает снижение активности комплемента сыворотки крови как у здоровых беременных, так и у больных поздним токсикозом. Исследования проводились им у 27 небеременных, 62 здоровых беременных и 75 больных поздним токсикозом. Средняя активность комплемента у небеременных составляла 0,05 мл, в III триместре беременности она падала до 0,07 мл, при поздних токсикозах снижение активности комплемента было еще более значительным до 0,082 мл. Объяснение этому явлению автор находит в отмечаемой во время беременности, особенно при поздних токсикозах беременности, гидремии, гипопротейнемии и протеинурии. А. М. Зотова (1965), Prall, Kantor (1966) также отмечают резкое снижение активности комплемента в сыворотке крови больных поздним токсикозом беременных по сравнению с здоровыми беременными. И. С. Климец (1967) выявила зависимость между снижением активности комплемента и тяжестью заболевания. У женщин с отеками беременности титр комплемента составлял 0,05—0,07, при нефропатии снижался до 0,06—0,12, у женщин, перенесших эклампсию, активность комплемента составляла 0,07—0,12. В контрольной группе, состоящей из 12 мужчин и 18 здоровых небеременных женщин, титр комплемента был равен 0,03—0,04. Изменения активности комплемента находились также в связи и со сроком беременности: до 13 недель — 0,035—0,05, в 14—27 недель — 0,04—0,06, при сроке беременности 28—40 недель — 0,04—0,06. Снижение актив-

ности комплемента при поздних токсикозах беременных автор считает вполне закономерным, так как важнейшей функцией комплемента является его участие в реакции антиген — антитело. О. И. Линева (1968) также установила значительное снижение титра комплемента у больных поздним токсикозом ($0,107 \pm 0,0064$) по сравнению с здоровыми беременными женщинами ($0,06 \pm 0,0018$), причем, чем тяжелее протекало заболевание, тем ниже был титр комплемента в крови (при отеках беременных — $0,051$; при нефропатии I степени — $0,076$; при нефропатии II степени — $0,102$; при нефропатии III степени — $0,196$; при эклампсии — $0,146$). Значительно ниже нормы был и титр комплемента в крови новорожденных ($0,104 \pm 0,0049$) по сравнению со здоровыми новорожденными ($0,066 \pm 0,0024$).

Об изменении иммунологической реактивности организма во время беременности в настоящее время имеется обширная литература, однако полученные данные довольно разноречивы. На увеличение активности ретикулоэндотелиальной системы и плазматических клеток, являющихся клеточным субстратом иммунологических реакций, указывается в работах Testa (1925), Benda (1927), Eufinger и Bader (1928), Lundwall (1928) и др. Отмечается увеличение и новообразование гистиоцитарных элементов в половых органах (Stieve, 1946, и др.). Во время беременности увеличивается содержание лейкоцитов и особенно лимфоцитарных элементов, что отчетливо выявляется при проведении кайтаридиновой пробы. Lundwall установил, что у беременных лимфогистиоцитарные элементы составляют $10,5—11,5\%$, в то время как у небеременных содержание их не превышает $3—4\%$. Положительной оказывается при поздних токсикозах баночная проба, количество моноцитарных клеток эндотелиального происхождения увеличивается в два и более раз (по данным А. М. Зотовой, 1965). Эти данные особенно интересны в свете новых представлений о роли лимфоцитов в специфических иммунных реакциях. Зрелый лимфоцит является эффектором таких специфических реакций, как трансплантационный иммунитет, аллергическая гиперчувствительность. Особое положение лимфоциты занимают как носители иммунологической памяти. Состояние гиперактивности, по данным Zavasal с соавт. (1959), отчетливо выявляется у женщин, заболевших в последующем гестозами.

К совершенно противоположному заключению пришли Nelson и Hall (1965), исследовавшие тимо-лимфатическую систему у беременных в сравнении с небеременными. В лимфатических узлах таза, удаленных во время оперативного родоразрешения, у беременных отсутствовали зародышевые центры, в то время как у небеременных женщин, не имевших воспалительного процесса, в лимфатических узлах было обнаружено до 8 таких центров. На этом основании авторы сделали вывод, что клеточный

иммунитет, особенно трансплантационный, при беременности резко ослаблен. По данным Anderson и Benirschke (1964), ткани эмбриона, пересаженные в материнский организм, не отторгаются, что, по мнению авторов, объясняется временной иммунологической инертностью материнского организма по отношению к плодовым тканям. Предварительная сенсibilизация материнского организма тканевыми антигенами отца до или во время беременности заметно не влияет на развитие плода. Исследования показали, что отторжение чужеродного трансплантата у беременных происходит в два раза медленнее, чем у небеременных (Heslop и соавт., 1954; Bardavil и соавт. 1962; Anderson, 1966, и др.).

Ослабление трансплантационного иммунитета у беременных показывает, что иммунологическая реакция организма матери против «имплантированного» плода является не единственной формой взаимоотношений, складывающихся между ними. Во время нормальной, не осложненной поздним токсикозом беременности возникает состояние иммунологической толерантности.

Экспериментально иммунологическая толерантность была индуцирована Billingham и соавторами. Если мышам в период эмбрионального развития вводить живые клетки селезенки, лимфатических узлов, костного мозга мышей другой линии, то в дальнейшем у животных возникает состояние ареактивности в отношении трансплантированных тканей животных этой линии. Состояние иммунологической толерантности возникает и у животных, которые в эмбриональном периоде находились в парабioзе. Толерантность к растворимым бесклеточным антигенам индуцируется при введении их животным в период возрастной иммунологической ареактивности. Возможно, что присутствие в организме матери (реципиента) чужеродных живых клеток плода (донора) приводит к индукции иммунологической толерантности у матери. Клетки различных тканей обладают разной способностью индуцировать иммунологическую толерантность. Наиболее активны в этом отношении клетки лимфатических узлов, затем селезенки, лейкоциты. Наименьшей активностью обладают клетки вилочковой железы.

В индуцировании иммунологической толерантности у матери, вероятнее всего, принимают участие попадающие в ток материнской крови лейкоциты плода.

Косвенным подтверждением уменьшения иммунологической реактивности у беременных являются данные Schubert и Grünberg (1961), которые отметили отчетливое ослабление реакции Манту у всех беременных в поздних сроках, а у 16% были получены отрицательные результаты.

Решающую роль в предупреждении иммунологического повреждения матери и плода, безусловно, играет плацента. В настоящее время внимание многих исследователей привлекают

морфологические изменения плаценты и ее антигенная структура. Simmons и Russell (1962), разделяя плаценты 6—7-дневных мышей на плодовую и трофобластические части, затем отдельно пересаживали их различным самкам материнской линии. В то время как трофобласт приживал, эмбриональная ткань подвергалась типичному отторжению. Эти исследования показали, что трофобласт не содержит антигенов гистосовместимости и представляет собой, по мнению авторов, антигенный барьер, изолирующий плод от неблагоприятных для него иммуногенных реакций матери.

Kiġbu с соавторами (1964) на основании гистохимических и электронномикроскопических исследований описали фибриноидное бесструктурное вещество, которое окружает клетки трофобласта; толщина его варьирует от 0,1 до 2 μ . Особенно значительная толщина этого слоя была отмечена вокруг гигантских трофобластических клеток, контактирующих с материнскими децидуальными клетками. «Фибриноидная зона» увеличивается при гетерозиготной беременности. Авторы предполагают, что таким образом происходит изоляция плода от материнских иммуногенных систем. Иммуногистохимический анализ фибриноидных масс в плаценте человека, проведенный Brzosko и другими (1965), показал, что они состоят из смеси белков плазмы, проникающих в струму плаценты, и ворсинок из крови матери и плода. Аналогичные отложения аморфного вещества при поздних токсикозах беременных в почках, а именно в цитоплазме и под базальной оболочкой обнаружил при электронномикроскопическом исследовании Szabo (1964).

Наличие бесструктурного вещества, располагающегося между амнионом и хорионом, содержащего, по исследованиям И. И. Климца, большое количество групповых антигенов, как материнского, так и плодового происхождения, достигающих очень высокой концентрации, дает основание для предположения о высокой биологической активности этого вещества, благодаря которой антигены плода задерживаются в оболочках и не попадают в организм матери (М. А. Петров-Маслаков).

Simmons, Cruse, McKay (1967), проводившие опыты по пересадке изогенной и аллогенной ткани трофобластов под капсулу почки на инбредных линиях мышей СЗН/HeJ и С57В1/6J, пришли к выводу, что основной процесс дистрофического характера локализуется на границе трофобласт-хозяин.

При нефропатии электронномикроскопические исследования А. Я. Красильниковой и В. И. Бочкова (1966) установили, что основные нарушения ультраструктуры плаценты обнаруживаются в синтициальном слое хориального эпителия и прежде всего в его цитоплазме в виде разрушения мембран и гипотрофии эндоплазматической сети, необратимого набухания

митохондрий, укрупнения рибосом, большего содержания электронноплотного материала (хроматина). Все эти изменения указывают на нарушения белкового обмена в синтиции. В ответ на функциональную недостаточность синтиция происходит компенсаторное увеличение и гипертрофия клеток цитотрофобласта. Авторы полагают, что патологический процесс в синтиции может быть вызван различными факторами, одним из которых являются материнские антитела, вырабатываемые в ответ на белковые антигены плода или плаценты.

Иммунологические исследования плаценты при помощи меченных флуоресцеином антисывороток (Wilken, 1963) показали, что гамма-глобулиновые частицы располагаются преимущественно в эпителии и строме синтиция, а также в эпителии амниона, в стенках сосудов плодовой части плаценты. Вероятнее всего, эти гамма-глобулиновые частицы, окрашенные флуоресцеином, оседают в плаценте в результате реакции антиген — антитело, что также подтверждает роль плаценты как антигенного барьера. Фиксацию материнских гамма-глобулинов, меченных флуоресцеином, на синтициотрофобласте обнаружили также Hulka и Brinton (1963).

Таким образом, чужеродность плода при гетерозиготной беременности не вызывает сомнения, так же как и появление специфических антител к антигенам плода и плаценты; однако значение их в нормальном течении беременности и возникновении осложнений в виде поздних токсикозов беременных остается не ясным. О. Е. Вязов (1962) на основании антигенного различия одноименных органов матери и плода и появления антиорганых антител считает, что изучение возникающих межорганых взаимоотношений очень важно для понимания закономерностей эволюции; образующиеся антитела оказывают регулирующее влияние на формообразовательные процессы.

Накопленные к настоящему времени сведения, по нашему мнению, дают возможность считать, что иммунологический компонент в течении нормальной беременности и в патогенезе позднего токсикоза является ведущим. Антигены плода, попадая в организм матери, приводят к образованию соответствующих антител. Эти антитела, выявляемые при нормальной беременности в относительно низком титре, могут вызвать феномен усиления (enhancement), т. е. рост плода и развитие беременности. Высокий титр антител, отмечаемый при поздних токсикозах, может привести к гибели «трансплантата» — плода. Большое значение для нормального течения беременности имеет возникновение иммунологической толерантности. Следовательно, формы иммунологических реакций и при нормальной беременности очень сложны и не выяснены окончательно. Еще более сложен вопрос об иммунологических взаимоотношениях при поздних токсикозах беременности. Является ли причиной их возникнове-

ния наличие определенного антигена у плода, отсутствующего у матери, или имеет значение степень чужеродности плода для матери, происходят ли сдвиги на молекулярном уровне, ответить на эти вопросы в настоящее время трудно.

Бесспорно, что антигены плода могут оказать агрессивное действие на организм матери. Непосредственные же механизмы агрессивного действия антигенов и их роль в возникновении поздних токсикозов продолжают оставаться неясными.

Состояние системы гистамин — гистаминаза

В осуществлении основных механизмов иммуно-аллергических процессов большую роль выполняют биологически активные амины. В настоящее время известно не менее 12 биологически активных веществ, участвующих в возникновении аллергических реакций. К ним относятся гистамин, ацетилхолин, серотонин, брадикинин, гепарин, калликренн, медленно действующее вещество и др.

Какие изменения происходят в содержании биологически активных аминов во время нормальной и осложненной поздним токсикозом беременности, точно не установлено. Имеющиеся отдельные работы, посвященные исследованию некоторых аминов (серотонин, гистамин, ацетилхолин, катехоламины) у здоровых беременных и больных поздним токсикозом, как правило, касаются выяснения роли какого-то одного показателя, большинство исследований проведено на небольшом материале, полученные выводы неоднородны, а в некоторой части и противоречивы.

Представляя данные литературы и результаты собственных исследований (Л. Г. Сотникова) по состоянию гистаминазной активности, изменению холинергических механизмов и др., мы попытались изложить их в аспекте комплексной сравнительной характеристики при нормальной и осложненной поздним токсикозом беременности.

Гистамин обладает широким спектром действия. Введение гистамина приводит к расширению и повышению проницаемости капилляров кожи и слизистых оболочек и сужению крупных сосудов. Повышение проницаемости капилляров под влиянием гистамина объясняется расширением отверстий между клетками эндотелия, особенно в венах, диаметром от 20 до 30 μ , при этом жидкость, содержащая белок, выходит в интерстициальное пространство. В результате такого комплексного влияния на сосуды происходит снижение кровяного давления. Гистамин вызывает сокращение гладких мышц бронхиол кишечника, матки, которые в отличие от сокращений, вызванных действием ацетилхолина, не тормозятся атропином; стимулирует секрецию желез носа, желудочно-кишечного тракта,

а также слезных и легочных желез. Гистамин повышает проницаемость гемато-энцефалического барьера и рефлекторную возбудимость центра блуждающего нерва. Резкое повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера, вызванное освобождением гистамина, полностью снимается димедролом (М. М. Громаковская, 1967).

Впервые гистамин был выделен Barger и Dale из спорыньи и почти одновременно был обнаружен как продукт гниения белка. В дальнейшем было выяснено, что он содержится во всех органах и тканях организма (печени, легких, коже, симпатических нервных волокнах, кишечнике и т. д.). Общее количество гистамина, экстрагируемого из крови, составляет 0,02—0,08 мкг/мл, 90% гистамина содержится в клетках белой крови и только 10% — в плазме и эритроцитах. Вегетативные преангионарные и постангионарные волокна содержат в 10 раз больше гистамина, чем головной и спинной мозг (West, 1957), однако в гипоталамусе содержание гистамина очень значительно. Полагают, что гистамин в тканях находится в связанной неактивной форме. Особенно много его в тучных клетках, базофилах и эозинофилах (К. К. Рудзит, 1959; Riley, 1955 и West, 1957; Mota, 1960). По подсчетам Voreus и соавторов (1960), в каждой тучной клетке аорты, трахеи и матки содержится 25—34 мкг гистамина. Свободный гистамин очень быстро исчезает из крови, в течение нескольких минут, даже при высоких концентрациях. После одного оборота крови в общем кровообращении свободный гистамин в крови уменьшается на 50—70%. Связанный тканями гистамин является относительно стабильным, в тканях крысы он возобновляется в течение 50 дней только на 50%.

Гистамин образуется из гистидина при воздействии специфической декарбоксилазы, которая в качестве простетической группы содержит пиридоксаль-5-фосфат. Декарбоксилаза также широко распространена в организме, как и гистамин, причем между активностью энзима и содержанием гистамина наблюдается параллелизм. Распад гистамина происходит при посредстве метилтрансферазы и диаминооксидазы (гистаминазы). Действие гистаминазы особенно отчетливо проявляется в печени, почках и кишечнике.

Во время беременности происходят большие изменения в системе гистамин — гистаминаза. По данным Kahlson и сотрудников (1963), наличие гистамина определяет нормальное течение беременности и развитие плода. Исключение из пищи беременных животных необходимого для синтеза гистамина кофермента пиридоксаль-5-фосфатазы и подавление активности гистидиндекарбоксилазы ведет к прерыванию беременности. Kameswara и соавторы (1962) считают, что гистамин, вызывая расширение не имеющих иннервации сосудов пупочного кана-

тика и плаценты, обеспечивает нормальное кровоснабжение плода. Повышенный уровень гистамина у беременных животных, по мнению Rosengren и Steinhardt (1961), предупреждает преждевременные роды; введение беременным животным длительно действующего гистамина или повторное его применение может искусственно задержать родоразрешение. Schelesnyak (1957) получил данные, свидетельствующие о значении гистамина в образовании децидуальной ткани и плаценты. При внутривагинальной инстиляции гистамина или применения либераторов гистамина децидуальная ткань образуется и у ложно беременных животных. Антигистаминные препараты тормозят развитие децидуальной ткани, плаценты во время беременности и неблагоприятно влияют на развитие плода.

Однако данные других авторов не подтвердили значения гистамина в нормальном течении беременности. Напротив, экспериментальные исследования Roberts (1954) показали, что блокирование гистаминазы ведет к гибели 62% беременных животных и 100% смерти плодов. Введение матери либераторов гистамина (48/80, L-1935, полимиксина В), по данным West (1960), вызывало гибель плодов экспериментальных животных. Hoffman и Pollack (1963), вводя ингибитор гистаминазы с соевым раствором, получили на беременных крысах модель преэклампсии. При этом отмечалось повышение артериального давления, альбуминурия, значительные морфологические изменения в печени и почках.

По-видимому, следует охарактеризовать влияние гистамина во время беременности как положительное, направленное на улучшение жизнедеятельности материнского организма и плода. Замедление же биосинтеза гистамина или, наоборот, его избыток отражается неблагоприятно как на состоянии плода, так и матери.

Большинство исследователей считают, что гистаминаза защищает организм матери от неблагоприятного действия гистамина. По данным Lindell и соавторов (1958), гистаминаза во время беременности играет значительно более важную роль в метаболизме гистамина, чем у небеременных. Очень высока гистаминазная активность в материнской части плаценты, увеличивающаяся по мере прогрессирования беременности (Р. Ф. Сахарова, Ю. В. Галаев и А. Ф. Жаркин, 1966; Anger et al., 1947; Swanberg, 1950; Roberts et Robson, 1953; Roberts, 1954, и др.). В фетальных элементах плаценты этот фермент отсутствует.

Как показали экспериментальные и клинические исследования, во время нормальной беременности возрастает активность гистаминазы сыворотки крови (Hoffbauer, 1926; Vignes и Carion, 1958, и др.). По данным Swanberg (1950), увеличение это очень

значительно, и на 6-м месяце беременности превышает уровень у небеременных в 1000 раз. Исследования Maslinski с сотрудниками (1964) у женщин с различными сроками беременности показали, что гистаминазная активность увеличивается, начиная с 2—3-го месяца беременности, и достигает максимума к 6-му месяцу, затем несколько снижается и держится на этом уровне до родов. После родов, а также при искусственном прерывании беременности активность гистаминазы возвращается к уровню ее у небеременных. По данным Werle и соавторов (1950), содержание гистаминазы повышается по мере развития беременности, при сроке беременности в 3 месяца активность повышается в 3,5 раза, на 6-м месяце — в 20 раз и на 7-м месяце достигает максимума. Увеличение активности гистаминазы наступает столь рано, что может быть использовано для диагностики беременности. Гистамин в крови при неосложненном течении беременности, по данным Kapeller-Adler (1951), не определяется. Б. Г. Саядян (1960) обнаружил примерно одинаковое содержание гистамина как у здоровых небеременных, так и беременных женщин.

При эклампсии активность гистаминазы резко угнетается (М. С. Григорян, 1948), а содержание гистамина крови, наоборот, значительно увеличивается (Kapeller-Adler, 1951; Wawor, 1968). Экскреция гистамина с мочой при преэкламптической токсемии уменьшается (Vjugo, Lindberg и Westling, 1961).

По нашим данным (Л. Г. Сотникова, 1968), активность гистаминазы сыворотки крови у здоровых беременных была повышена в 3—4 раза по сравнению с гистаминазной активностью у здоровых небеременных женщин (рис. 1). Для определения гистаминазной активности был использован химический метод, описанный Г. Н. Кассиль и И. Л. Вайсфельд, (1947), Rosenthal и Talor (1948).

Изменения гистаминажной активности у больных поздним токсикозом находились в тесной зависимости от клинической картины и исхода заболевания (табл. 1). Наиболее высокая активность гистаминазы отмечается при легкой форме нефропатии, а наименьшая — при тяжелой форме нефропатии с затяжным, длительным течением заболевания. Приступ эклампсических судорог приводит к снижению гистаминажной активности почти вдвое.

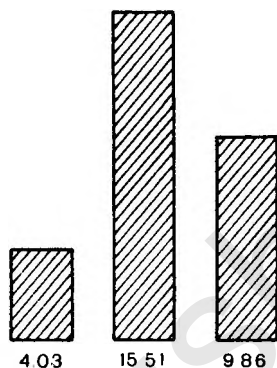


Рис. 1. Активность гистаминазы у здоровых небеременных, здоровых беременных и больных поздним токсикозом (в мкг/мл/24 ч).

Таблица 1

Активность гистаминазы сыворотки крови у здоровых небеременных, здоровых беременных и больных поздним токсикозом

Группы женщин	Количество исследованных	Гистаминазная активность сыворотки крови в мкг/мл/24 ч		P
		индивидуальные колебания	среднее содержание	
Здоровые небеременные женщины	20	1,7—12,89	4,03±3,90	P < 0,001
Здоровые беременные со сроком 29—39 недель	10	9,8—18,8	15,51±8,12	
Больные поздним токсикозом	21	1,2—18,2	9,86±5,095	P < 0,05

Рассматривая изменения метаболизма гистамина во время беременности в тесной связи с патогенезом поздних токсикозов, мы не считаем, однако, как отдельные авторы (Savi, 1956), что возникновение поздних токсикозов беременных обусловлено ослаблением гистаминоподавляющего свойства сыворотки крови у беременных. Трудно также согласиться с мнением Teepey и Parker (1940), Hoffman и Pollack (1963), что клинически преэклампсия очень напоминает картину гистаминового шока. Для биологического действия гистамина характерным является гипотензивный эффект. У больных поздним токсикозом артериальное давление, как правило, бывает высоким. Патогенез преэклампсии, безусловно, значительно сложнее.

По нашему мнению, правильнее говорить об участии гистамина в возникновении ряда клинических симптомов заболевания. Гистамин, повышая проницаемость капилляров, является одним из факторов образования отеков у больных поздним токсикозом, а увеличение проницаемости почечных капилляров — причиной протениурии. Не исключено, что гипотония, отмечаемая у некоторых больных поздним токсикозом, также патогенетически связана с действием гистамина.

Е. И. Кричевская и Т. Н. Диш (1967), констатировавшие резкое нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) для гистамина во время беременности, полагают, это этот факт может определить клинику эклампсии с характерными для этого состояния судорогами. В генезе эклампсических судорог, связанном с нарушениями в интегрирующей системе диэнцефальных нейрорелевизистых формаций, гистамин может играть некоторую роль, способствуя проникновению через гемато-энцефалический барьер ряда биологически активных

веществ, в норме не проходящих через него (например, серотонина), и приводить, таким образом, к нарушению процессов центральной регуляции и возникновению эклампсических судорог.

Об участии гистамина в патогенезе поздних токсикозов свидетельствует также хороший терапевтический эффект антигистаминных препаратов (Hoffman и Newark, 1949; Л. Г. Сотникова, 1968). Спорным является вопрос о том, где происходит образование гистамина.

Большинство авторов, изучавших обмен гистамина в процессе беременности, объясняет увеличение гистамина в крови матери усиленным новообразованием его в развивающихся плодах (Kahlson, 1958, 1960; Rosengren и Steinhardt, 1961). Kahlson и его сотрудники, обнаружившие увеличение экскреции гистамина у беременных животных при неизменном содержании свободного гистамина в тканях и органах животных, пришли к выводу, что причиной такой усиленной экскреции гистамина является новообразование гистамина в печени и почках плода и затем переход его в ток крови через плацентарный барьер. По мнению Dixon (1959), о возможном ферментативном образовании гистамина плодом свидетельствует отсутствие у плодов гистаминазы. Однако при непосредственном изучении гистамина и гистидиндекарбоксилазы, участвующей в синтезе гистамина, не было выявлено корреляции в их уровнях. Kahlson и соавторы (1960) констатировали повышение активности гистидиндекарбоксилазы на 15-е сутки беременности, в то время как Dixon (1959) отмечал увеличение содержания гистамина в плодах значительно раньше, на 11-й день. Telford и West (1961) выявили крайне незначительное образование гистамина у плодов крыс до 13-го дня и у новорожденных крысят. Kameswaran и West (1962) не обнаружили гистидиндекарбоксилазы у плодов многих животных, даже на очень поздних сроках онтогенеза.

Е. И. Кричевская и Т. Н. Диш (1967) полагают, что изменение метаболизма гистамина происходит в организме самих беременных животных. Исследование уровня свободного и общего гистамина в тканях животных с различными сроками беременности показали, что содержание общего гистамина было резко увеличено у беременных по сравнению с небеременными. Это повышение трудно было объяснить переходом гистамина через плацентарный барьер, так как нарастание содержания гистамина было выражено уже с 7-го по 13-й день. Если бы это увеличение было обусловлено переходом гистамина от плода к матери, то увеличение содержания гистамина, по мнению авторов, следовало ожидать только в последние дни беременности.

Анализ литературных и наших данных дает основание считать, что гистамин образуется непосредственно в самом материнском организме и, возможно, за счет аллергической его перестройки.

Состояние холинергических процессов

Ацетилхолин также играет чрезвычайно важную роль в организме, являясь химическим фактором возбуждения холинергических нервов, к которым относятся парасимпатические, преганглионарные симпатические, некоторые постганглионарные симпатические нервы. По современным представлениям, ацетилхолин выполняет функции гуморального медиатора в синапсах нервнорефлекторных соединений, пускового агента в проведении импульсов по аксону и поперечнополосатому волокну, регулятора проницаемости и активного переноса в некоторых нервнoвозбудимых мембранах.

Ацетилхолин освобождается и функционирует не только в связи с проведением импульсов и передачей возбуждения в синапсах, но и независимо от нервных процессов. Ацетилхолин переходит из связанного состояния в свободное при воздействии антигенов на фоне измененной иммунобиологической реактивности и возникающей альтерации тканей. Большое количество ацетилхолина обнаружено в плаценте, но механизм образования и физиологическая роль его не ясны. Считают, что ацетилхолин может находиться в организме в 3 формах: 1) «связанного», физиологически неактивного ацетилхолина, находящегося в тесной химической связи с тканевыми белками; 2) «свободного», рыхло связанного с тканевыми белками и 3) «действительно свободного», активного ацетилхолина (М. Я. Михельсон, 1948).

В настоящее время имеются многочисленные данные, показывающие важную роль ацетилхолина в осуществлении трофического влияния нервной системы на различные органы и ткани (А. В. Кибяков, 1950, 1967; Х. С. Хамитов, 1963, 1965; И. Н. Волкова, 1955, 1964, и др.). Исследования В. Г. Афанасьева (1964) показали, что увеличение проницаемости сосудистой стенки при раздражении сосудорасширяющих парасимпатических и заднекорешковых волокон является результатом трофического влияния, происходящего при участии ацетилхолина.

О важной роли ацетилхолина в регуляции родовой деятельности существует единодушное мнение — ацетилхолин является мощнейшим фактором, участвующим в сократительной деятельности матки, содержание его увеличивается во время схваток (А. П. Николаев и И. Л. Беккерман, 1940; А. И. Петченко, 1948; Л. С. Персианинов, 1951; Л. В. Тимошенко, 1965; Sala и Fisch, 1965, и др.). В первую половину беременности концентрация ацетилхолина изменяется мало (Аммон и Voss, 1935). Более отчетливо увеличение ацетилхолина во вторую половину беременности (Б. И. Копалейшвилли, Л. Г. Сотникова, 1953). Очень высока концентрация ацетилхолина в плаценте

Холинэстеразная активность сыворотки крови и эритроцитов у здоровых

Авторы	Метод исследования	Здоровые небеременные женщины			
		количество послед.	дифференцировано		суммарно
			сыворотки	эритроцитов	
Zeller и соавт., 1941	Ампион	3	—	—	300 мм ³ CO ₂
Tourtellote и Odell, 1950	Манометрический	19	—	—	51,6 мм вод. ст./мин (0,1 мл CO ₂)
Pritchard, 1955	Michel	34	—	—	0,84 pH ед. в час
Friedman и соавт., 1961	Колориметрический Molander и соавт.	—	—	—	—
Rimbach и Dacic, 1963	Seilor и Braunsteiner	25	—	—	72 ± 17,5 ед.
Stojanov, 1967	Тест с Bio-rhan C	80	—	—	1,17 — 1,65 ед.
Лернер Е. Л. и Эй-дельман М. М. (1965, 1966)	Feischer и Ро-ре в модификации М. М. Эй-дельмана	—	—	—	—
Боров В. И., 1966	Меланжерный А. А. Покровского	15	Неспецифич. 4,9 ± 0,7 μм/мл/мин	Специф. 3,6 ± 4,1 μм/мл/мин	—
Сотникова Л. Г., 1968	Hestrin	20	21,83 ± 4,64 мг/мл/ч	31,48 ± 1,4 мг/мл/ч	—
Братущик А. Я., Повжиткова М. С., 1969	Hestrin	—	—	—	—
Диденко Л. В., 1969	Правдич-Немнической	—	—	—	—

Таблица 2

небеременных, здоровых беременных и больных поздним токсикозом

Здоровые беременные женщины				Больные поздним токсикозом			
количество исследований	дифференцировано		суммарно	количество исслед.	дифференцировано		суммарно
	сыворотки	эритроцитов			сыворотки	эритроцитов	
4	—	—	152—231 мм ³ СО ₂	—	—	—	—
59	—	—	41,5 мм вод. ст./мин (0,1 мл СО ₂)	19	—	—	33,4 мм вод. ст./мин (0,1 мл СО ₂)
Всего 106 I тр. — 13 II тр. — 44 III тр. — 49	—	—	0,80 ед. 0,72 ед. 0,66 ед. рН в час	28	—	—	0,68 рН ед. в час
Всего 276 I тр. — 156 II тр. — 74 III тр. — 46	—	—	I тр. — 0,661±0,105 II тр. — 0,612±0,095 III тр. — 0,618±0,108	—	—	—	—
Всего 75 II — V мес. — 25 V — VII мес. — 25 VIII — X мес. — 25	—	—	67±18,6 ед. 82±16,2 ед. 77±25,8 ед.	—	—	—	—
80	—	—	0,32—0,80 ед.	—	—	—	—
87	—	—	2,39±0,067 МКМОЛЬ	62	—	—	2,53±0,09 МКМОЛЬ
26 в III тр.	Неспециф. 5,2±1,2 μм/мл/мин	Специф. 7,4±1,9 μм/мл/мин	—	Не отличается от холинэстеразной активности у здоровых беременных женщин			
46	13,76±6,82 мг/мл/ч	36,67±11,72 мг/мл/ч	—	86	6,43±3,35 мг/мл/ч	24,52±6,11 мг/мл/ч	—
14	—	—	14,82±0,09 мкг	46	—	—	Отеки бер. 21,32±2,00 Нефропатия 10,63± ±1,38 мкг
18	—	—	3,74±0,19 мкг	92	—	Водянка Нефропатия (легкая и сред. формы) Нефропатия (тяжелая форма)	3,0±0,37 мкг 3,99±0,19 мкг 3,55±0,45 мкг

(Н. В. Мартьянова, 1940; З. А. Дроздова, 1950; М. В. Дубнов 1957).

Вопрос об изменении холинэстеразной активности во время беременности, родов и особенно при поздних токсикозах беременных в литературе менее освещен. Полученные данные разноречивы, что можно до некоторой степени объяснить применением различных методов исследования (титрометрических, манометрических, электрометрических, колориметрических), не всегда дающих отчетливое и дифференцированное представление о содержании истинной и ложной холинэстеразы (табл. 2).

При неосложненном течении беременности, по данным большинства авторов, отмечается снижение холинэстеразной активности крови. По нашим данным (Л. Г. Сотникова, 1969), у здоровых беременных женщин снижается холинэстеразная активность сыворотки крови, активность же истинной холинэстеразы (ацетилхолинэстеразы) не изменяется по сравнению с уровнем ее у здоровых небеременных женщин (табл. 3).

Таблица 3

Средние показатели содержания ацетилхолина, холинэстеразной активности сыворотки крови и эритроцитов при неосложненном течении беременности и родов

Группы женщин	Количество исследованных	Ацетилхолин крови	Холинэстеразная активность в мг/мл/ч	
			сыворотки	эритроцитов
Здоровые небеременные . . .	20	$1 \cdot 10^{-13}$	$21,83 \pm 4,64$	$31,48 \pm 8,49$
Беременные (27—38 недель) . .	16	$1 \cdot 10^{-9}$	$13,76 \pm 6,82$	$36,67 \pm 11,72$
Беременные (40 недель) . . .	10	$1 \cdot 10^{-9}$	$26,57 \pm 3,73$	$59,23 \pm 10,69$
Роженицы	10	$1 \cdot 10^{-10}$	$19,93 \pm 6,17$	$34,31 \pm 8,21$
Родильницы	10	$1 \cdot 10^{-9}$	$24,12 \pm 3,97$	$42,33 \pm 9,43$

На течение холинергических процессов большое влияние оказывают срок беременности и возникновение родовой деятельности. Перед родами (при сроке беременности 40 недель) увеличивается холинэстеразная активность и сыворотки, и эритроцитов по сравнению с уровнем ее при меньшем сроке беременности ($P < 0,01$). При появлении регулярных схваток холинэстеразная активность сыворотки и эритроцитов снижается ($P < 0,01$). Во время первого периода родов активность сывороточной холинэстеразы оказывается повышенной в сравнении с активностью ее при сроке беременности в 27—39 недель ($P < 0,01$). Активность истинной холинэстеразы во время первого периода родов возвращается к уровню ее у здоровых беременных женщин во вторую половину беременности.

После родов отмечается нормализация холинэстеразной активности сыворотки крови.

Во время нормальной беременности отмечаются также изменения холинэстеразной активности и околоплодных вод, которая оказывается в 50 раз ниже, чем в сыворотке крови. Особенно низка активность фермента у молодых матерей. При затяжном течении родов активность холинэстеразы в околоплодных водах увеличивается (Stojanov, 1964).

При поздних токсикозах беременности изменения в системе ацетилхолин — холинэстераза также находятся в зависимости от срока беременности, появления родовой деятельности и тяжести патологического процесса (Л. Г. Сотникова) (табл. 4).

Таблица 4

Средние показатели содержания ацетилхолина, холинэстеразной активности сыворотки и эритроцитов у больных поздним токсикозом беременных

Группы женщин	Количество исследований	Ацетилхолин крови	Холинэстеразная активность мг/мл/ч	
			сыворотки	эритроцитов
Нефропатия (легкая и средняя форма) при сроке беременности 29—38 недели . . .	44	$1 \cdot 10^{-9}$	6,43 ± 3,35	24,52 ± 6,11
Нефропатия (легкая и средняя форма) при сроке беременности 40 недель	14	$1 \cdot 10^{-10}$	4,92 ± 2,83	19,67 ± 3,78
Тяжелая форма поздних токсикозов (эклампсия, преэклампсия)	17	$1 \cdot 10^{-9}$	19,19 ± 5,88	53,96 ± 9,41
Роженицы	11	$1 \cdot 10^{-10}$	9,61 ± 4,22	23,66 ± 7,28
Родильницы	11	$1 \cdot 10^{-10}$	21,72 ± 8,69	32,69 ± 13,06

При тяжелом, длительном течении заболевания отмечаются наиболее низкие показатели холинэстеразной активности сыворотки крови. По-видимому, холинэстеразная активность сыворотки отражает функциональное состояние печени, так она является местом синтеза этого фермента. При тяжелых формах поздних токсикозов, сопровождающихся значительным повышением артериального давления, особенно при эклампсии и преэклампсии, резко возрастает активность истинной холинэстеразы, увеличивается активность и холинэстеразы сыворотки.

Прогрессирование беременности у больных поздним токсикозом также оказывает влияние на течение холинэргических процессов, но характер наблюдаемых изменений иной, чем у здоровых беременных. Если при физиологической беременности 40 недель отмечалось отчетливое увеличение содержания ацетилхолина, холинэстеразной активности сыворотки и эритроцитов, то при нефропатии с возрастанием срока беременности содержание ацетилхолина в периферической крови не увеличивается,

активность холинэстеразы сыворотки и эритроцитов уменьшается ($P < 0,01$). По-видимому, на показатели нервной медиации у больных поздним токсикозом большое влияние оказывает не срок беременности, а длительность заболевания и характер клинических проявлений.

В механизме снижения активности холинэстеразы сыворотки крови во время нормальной беременности и при поздних токсикозах, по мнению Stojanov (1967), может иметь значение физиологическое увеличение жидкой части крови, а также уменьшение содержания альбуминов сыворотки крови.

Накопленные к настоящему времени данные позволяют с большим основанием рассматривать изменения в системе ацетилхолин—холинэстераза как проявления иммунизаторной реакции материнского организма в ответ на поступающие антигены плода. Развитие многих как защитных, так и патологических реакций в организме при поздних токсикозах беременных может быть связано с изменениями парасимпатической нервной системы. Известно, что возбудимость последней при анафилаксии увеличена. Если в нормальных условиях импульсы, поступающие по блуждающим нервам, участвуют в поддержании кровяного давления на нормальном уровне, а также в регуляции функций других органов, то при развитии анафилактического шока увеличенная импульсация может привести к снижению кровяного давления и развитию коллапса. У ваготомированных животных заболевание протекает в более легкой форме.

По-видимому, усиление тонуса парасимпатической нервной системы является дополнительным фактором, способствующим развитию патологических реакций у больных поздним токсикозом. К таким реакциям можно отнести состояние коллапса, которое возникает, по данным Р. Г. Бакневой (1961), примерно, в 11% при тяжелых формах позднего токсикоза беременных. Следует ожидать, что ослабление влияния со стороны парасимпатической системы у таких больных окажется благоприятным.

Активность симпато-адреналовой системы

Для суждения о функциональном состоянии симпато-адреналовой системы в настоящее время наиболее адекватным и точным методом считается определение катехоламинов.

К группе пирокатехиновых аминов относят: 1) адреналин (эпинефрин, метиламиноэтанолпирокатехин); 2) норадреналин (норэпинефрин, артеренол, аминоэтанолпирокатехин); 3) дофамин (окситирамин, этиламин); 4) изопропилнорадреналин (изопротеренол).

Катехоламины оказывают выраженное действие на сердечно-сосудистую систему, вызывая повышение артериального давления, сужения сосудов, увеличение частоты сердцебиения. В дей-

ствии адреналина и норадреналина обнаруживаются некоторые различия. Адреналин не вызывает общего тонического сужения сосудов. Наоборот, небольшие концентрации адреналина расширяют сосуды, особенно печени и сердца, повышают возбудимость и сократимость сердца. Норадреналин во всех отделах системы кровотока вызывает сужение сосудов и не влияет на частоту сокращений сердца и сердечный объем. Основную гомеостатическую функцию по сохранению нормального уровня артериального давления осуществляет норадреналин, что дает основание рассматривать его как специфический сосудосуживающий нейроморфон, обуславливающий тонус сосудов, в основном артериол и капилляров.

Норадреналин является медиатором в передаче импульсов по симпатическим нервам. По предположению А. В. Кибякова (1957—1967), симпатин в периферических синапсах выделяется и в отсутствие нервного импульса. Существоющая постоянная секреция симпатина обеспечивает, по мнению автора, тонус соответствующих гладких мышц. Важное значение имеют адреналин и норадреналин в деятельности центральной нервной системы. Адреналиноподобные вещества или адреналин участвуют в синаптической трансмиссии, выделяясь при передаче нервного импульса в центральной нервной системе. В ретикулярной формации обнаружено наличие адренергических механизмов (Dale, 1953, и др.).

Катехоламины являются необходимым компонентом в онтогенетическом развитии механизмов центральной регуляции. По данным А. В. Наседкина (1963), адренергические вещества в головном мозге кроликов обнаруживаются с 14—17-го дня беременности, причем эти вещества проходят своеобразную «химическую эволюцию». При сроке беременности 14—17 дней адренергические вещества были предположительно идентифицированы как 3,4-дегидрокситриптамин, в 18—30 дней пренатальной жизни — как норадреналин. В мозге у новорожденных кроликов были обнаружены норадреналин, адреналин и вещество, рассматриваемое как обратнoокисленная форма. В надпочечниках плода преобладает норадреналин, который постепенно замещается адреналином.

Наследственная инактивация фенилаланина — гидроксилазы, блокируя превращение фенилаланина в тирозин, нарушает образование норадреналина и адреналина, а также серотонина. Вследствие отсутствия в центральной нервной системе плодов медиаторов, участвующих в передаче возбуждения в синаптических структурах и проведении импульса по нервному волокну, возникает врожденное слабоумие, известное под названием фенилкетонурии. При этом фенилаланин превращается в фенилпировиноградную кислоту, продукты метаболизма которой выделяются с мочой.

Катехоламины являются не только истинными посредниками в передаче возбуждения в синаптических структурах, но и трофическими агентами, влияющими на функциональное состояние иннервируемых органов и самой нервной системы. Адреналин обладает выраженным действием на углеводный обмен. Оказывая влияние на функцию печени, адреналин вызывает гликогенолиз за счет повышения фосфоорилазной активности, что приводит к увеличению отдачи глюкозы и повышению уровня сахара крови. Некоторые авторы называют адреналин «аварийным гормоном», так как он обеспечивает неотложную мобилизацию углеводных ресурсов, стимулируя нервную систему. В мышцах адреналин также повышает использование глюкозы как путем усиления тканевого дыхания, так и через гликолиз. Норадреналин таким действием не обладает. Синтез катехоламинов находится под непосредственным влиянием нервной системы. Мозговой слой надпочечников, обильно иннервируемый ветвями большого чревного нерва, при повышении тонуса симпатической нервной системы очень быстро увеличивает выделение гормонов. Если в минуту на 1 кг веса выделяется в норме около 0,7 μ г, то в состоянии возбуждения продукция возрастает в 5 раз, в основном за счет адреналина. Интенсивность секреции катехоламинов зависит от величины раздражения и того, какой из чревных нервов раздражен. Известно также влияние, оказываемое адренокортикотропным и соматотропным гормонами (Selye, 1950). По данным Euler (1955), АКТГ снижает содержание норадреналина, не изменяя адреналин. У гипофизэктомированных животных последующее введение АКТГ резко увеличивает содержание адреналина в надпочечниках; содержание норадреналина при этом не изменяется.

Около 70% образующегося в организме адреналина и норадреналина подвергается ортометилированию, 20% — окислительному дезаминированию и остальное количество — хиноидному окислению. Конечные продукты распада катехоламинов выделяются с мочой, 30—40% из них составляет ванилил-миндальная кислота. Около 1—4% катехоламинов экскретируется в свободном виде (Euler). Введение людям меченного тритием адреналина показало, что адреналин в свободной форме в моче составляет $6,8 \pm 1,5\%$ от введенной радиоактивности. Выведение свободного адреналина через почки в мочу происходит как путем канальцевой, так и клубочковой секреции. При нарушении функции почек выделение катехоламинов с мочой резко снижается (В. В. Меньшиков, 1965).

Во время беременности были обнаружены существенные изменения как в содержании адреналина, норадреналина и адреналоподобных веществ в крови, так и в экскреции катехоламинов. А. П. Николаев (1940) обнаружил симпатический эффект крови у 56,7% беременных женщин.

Изменения в составе симпато-адреналовых факторов крови во время нормальной беременности имеют фазный характер и зависят от сроков ее. После родов содержание их возвращается к уровню небеременных женщин (Е. И. Рыкунов, 1960; Goodall, 1959; Stone и соавт., 1960, и др.). Однако эти изменения были выявлены не всеми авторами. П. П. Никулин (1956) не обнаружил какой-либо разницы в содержании адреналина у беременных по сравнению с небеременными. А. Д. Маилова-Касумова (1964), изучавшая адреналоподобные вещества крови, нашла индивидуальные колебания их у беременных в первую половину — от 0,4 до 4,2 мкг%, во вторую половину беременности — от 0,8 до 4,5 мкг%. Аналогичные данные приводит В. Г. Бутомо (1955). Noshuli (1960) также не наблюдал у здоровых беременных нарушений в соотношении адреналина и норадреналина плазмы крови. Лишь при аномалии родовой деятельности были обнаружены некоторые различия в содержании катехоламинов по сравнению со здоровыми небеременными.

Имеющиеся в литературе сведения о характере экскреции катехоламинов у беременных также довольно разноречивы (табл. 5).

Мы проводили определение катехоламинов в суточном количестве мочи методом Euler и Lishajko (1959) в модификации Э. Ш. Матлиной (1963).

Выделение адреналина у здоровых небеременных женщин составляло в среднем $3,64 \pm 3,34$ мкг в сутки (0—12,1 мкг в сутки). Экскреция норадреналина — $20,86 \pm 10,55$ мкг в сутки (0—38,4 мкг в сутки). Таким образом, количество катехоламинов, выделяемых за сутки, подвержено значительным индивидуальным колебаниям. На выделение катехоламинов оказывают влияние отрицательные и положительные эмоции, физическая работа, курение, плохой сон и т. д. Обследованные нами женщины (студентки и сотрудницы клиники) выполняли обычную работу, а не находились под наблюдением в стационаре, поэтому учесть влияние этих факторов не представлялось возможным. Однако приведенные нами данные находятся в соответствии с литературными. В. В. Меньшиков (1963) исследовал выделение катехоламинов у здоровых людей, находившихся на больничном режиме, и обнаружил, что колебания экскреции адреналина составляли 3,2—14,4 мкг в сутки, норадреналина — 9,8—85,0 мкг в сутки. Среднее содержание адреналина у женщин (5,98 мкг/24 ч) было ниже, чем у мужчин (7,9 мкг в сутки). Экскреция норадреналина мало менялась в зависимости от пола, составляя у мужчин 25,59, а у женщин 24,64 мкг в сутки. Под влиянием курения, физического напряжения, различных эмоций выделение катехоламинов повышалось: А — до 30,0, На — до 100 мкг в сутки. Днем выделение катехоламинов было значительно выше, чем ночью. По данным Э. Ш. Матлиной (1963),

Экскреция катехоламинов и ванилминдальной кислоты у здоровых

Авторы	Метод	Здоровые небеременные			
		количество исслед.	адреналин	норадрен-	ванилминд. кислота
Genzell и соавт., 1956	Nelson и Samsuels	—	—	—	—
Brundin и Engström, 1961	Euler и Lishajko	—	—	—	—
Semino, 1962	Euler и Lishajko	—	10,0 нг/мин	20,0 нг/мин	—
Blecta и соавт., 1965	Биохимический	15	—	—	3,6 мг/24 ч
Cession, 1966	Euler и Lishajko	—	6,20 мкг/24 ч	32,40 мкг/24 ч	—
Schnell и соавт., 1967	Биохимический	—	—	—	—
Е. Л. Лернер и М. М. Эйдельман, 1956, 1966	Осинской В. О. в модиф. А. М. Бару	—	—	—	—
Сотникова Л. Г., 1968	Euler и Lishajko в модиф. Э. Ш. Матлиной	20	3,64 ± 3,34 мкг/24 ч	20,86 ± 10,55 мкг/24 ч	—
Тимошенко Л. В. и Тарановский К. Л., 1969	Euler и Lishajko в модиф. В. В. Меньшикова	—	—	—	—
Братущия Л. В. Повжиткова М. С., 1969	Осинской В. О. в модифик., А. М. Бару	—	—	—	—
Гланц Р. М., Трегуб С. И., 1969	То же	30	8,7 ± 1,0 мкг/24 ч	37,0 ± 2,4 мкг/24 ч	—

исследовавшей 45 практически здоровых людей, суточное выделение адреналина составляло 3,4 мкг в сутки (0—13,3 мкг в сутки), норадреналина — 30,9 мкг в сутки (0,0—79,8 мкг в сутки), при этом в ночные часы обнаруживается снижение выделения катехоламинов. Максимальная экскреция адреналина была отмечена с 11 до 15 часов, норадреналина — вечернее время. Аналогичные данные приводят Druyan и соавт. (1959), Euler (1954), Kärki и соавт. (1956), Vipny (1962), проводившие исследования с помощью триоксииндолового метода.

У здоровых беременных женщин в экскреции катехоламинов, по нашим данным, отмечались существенные изменения (рис. 2 и табл. 6). Во вторую половину беременности значительно увеличивается количество адреналина, выделяемого с мочой за сутки, индивидуальные колебания находились в пределах 1,3—20,8

небеременных, беременных и больных поздним токсикозом

количество исслед.	Здоровые беременные			Больные поздним токсикозом			
	адреналин	норадреналин	ваниллин-мнлд. кислота	количество исслед.	адреналин	норадреналин	ваниллин-мнлд. кислота
14	2,1—26,0 мг/мк	5,6—76,0 мг/мл	—	2	9,0 и 1,8 нг/мл	20,5 и 13,9 нг/мл	—
10 рожениц	8,7 ± 4,4 нг/мин	9,5 ± 2,3 нг/мин	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
15	—	—	3,8 мг/24 ч	20	—	—	3,45 мг/24 ч
10 (III триместр.)	15,90 ± 10,40 мкг/24 ч	39,0 ± 17,70 мкг/24 ч	—	17, из них 13 — с средн. и легкой форм. 4 — с тяжелой формой	19,60 ± 11,83 мкг/24 ч 26,90 ± 11,90 мкг/24 ч	64,70 ± 31,40 мкг/24 ч 109,0 ± 65,0 мкг/24 ч	—
43	—	—	4,13 мг	12	—	—	5,16 мг/24 ч
85	22,3 ± 0,57 мкг/сутки	7,8 ± 1,5 мкг/сутки	—	6	17,7 ± 3,7 мкг/сутки	2,3 ± 2,0 мкг/сутки	—
46	8,19 ± 6,61 мкг/24 ч	10,81 ± 6,89 мкг/24 ч	—	86	10,51 ± 5,92 мкг/24 ч	4,10 ± 2,96 мкг/24 ч	—
30	18,5 ± 1,6 мкг/24 ч	36,0 ± 3,2 мкг/24 ч	—	30	21,4 ± 2,6 мкг/24 ч	63,9 ± 8,8 мкг/24 ч	—
14	6,29 ± 0,86 мкг/24 ч	14,9 ± 2,1 мкг/24 ч	—	46 (гипертензия беремен., нефропатия)	7,23 ± 0,88 5,76 ± 1,66 мкг/24 ч	21,37 ± 2,2 12,3 ± 3,1 мкг/24 ч	—
20—27 70 нед.	13,7 ± 2,47 11,7 ± 2,0	30,3 ± 1,2 23,8 ± 3,1	—	60 (волянка, нефропатия)	10,0 ± 1,4 14,4 ± 2,9 мкг/24 ч	12,4 ± 1,9 16,5 ± 3,2 мкг/24 ч	—
28—32 нед.	9,0 ± 0,94 мкг/24 ч	27,0 ± 3,1 мкг/24 ч	—	—	—	—	—
33—40 нед.	—	—	—	—	—	—	—

(в среднем $8,19 \pm 6,61$) мкг/24 ч. Экскреция норадреналина во время беременности, наоборот, уменьшалась, составляя у отдельных беременных 2,0—20,1 (в среднем $10,81 \pm 6,89$) мкг в сутки. Увеличение экскреции адреналина и уменьшение выделения норадреналина у здоровых беременных по сравнению со здоровыми небеременными статистически достоверно ($P < 0,01$).

При сроке беременности 40 недель выделение адреналина несколько уменьшается, а норадреналина увеличивается по сравнению с соответствующими показателями при сроке беременности 29—38 недель; однако это различие статистически недостоверно.

У рожениц показатели экскреции катехоламинов были близки данным, полученным у здоровых небеременных женщин.

При поздних токсикозах беременных выделение адреналина увеличивается, а норадреналина уменьшается ($P < 0,01$). При сроке беременности 40 недель у больных средней и легкой формами нефропатии выделение норадреналина несколько уменьшается ($P < 0,01$). Экскреция адреналина остается на прежнем уровне.

При родах выделение катехоламинов с суточным количеством мочи было изучено лишь у 3 больных, и на основании этих

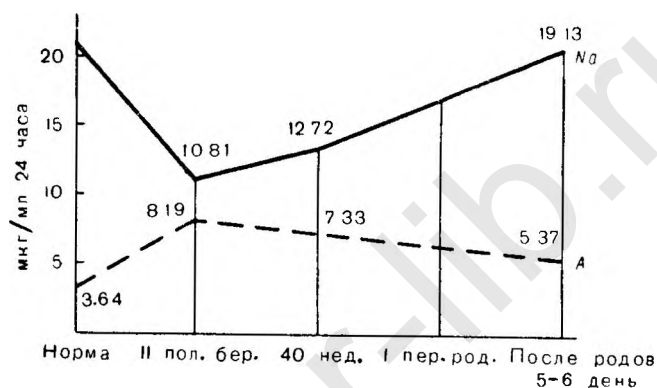


Рис. 2. Экскреция катехоламинов у здоровых беременных, рожениц и родильниц (в мкг/24 ч).

Сплошная линия — содержание норадrenalина в суточном количестве мочи; пунктирная — содержание адреналина в суточном количестве мочи.

показателей трудно сделать какие-либо выводы. Однако создается впечатление, что большее влияние оказывает не фактор родов, а клиническая форма заболевания. При легкой форме нефропатии уровень экскреции катехоламинов у рожениц приближался к уровню, характерному для здоровых беременных женщин.

Таблица 6

Средние показатели экскреции катехоламинов при неосложненном течении беременности и родов

Группы женщин	Количество исследований	Катехоламинны мочи (мкг/24 ч)	
		адреналин	норадреналин
Здоровые небеременные . .	20	3,64 ± 3,34	20,86 ± 10,55
Беременные 27—38 недель	16	8,19 ± 6,61	10,81 ± 6,89
Беременные 40 недель . . .	10	7,33 ± 3,67	12,72 ± 3,39
Родильницы	10	5,37 ± 2,47	19,13 ± 9,73

При эклампсии, преэклампсии и тяжелой форме нефропатии, протекающей с высоким артериальным давлением, экскреция норадреналина еще больше снижалась, а адреналина увеличивалась по сравнению с больными легкой и средней формами нефропатии (табл. 7). При рассматривании результатов исследования у отдельных больных создавалось впечатление, что более

Таблица 7

Средние показатели экскреции катехоламинов у больных поздним токсикозом беременных

Группы женщин	Количество исследований	Катехоламины (в мкг/24 ч)	
		адреналин	норадреналин
Нефропатия при сроке беременности 29—38 недель . . .	44	10,51 ± 6,11	4,10 ± 2,96
Нефропатия при сроке беременности 40 недель	14	8,47 ± 2,50	6,32 ± 1,20
Нефропатия (тяжелая форма)	17	11,84 ± 7,37	2,84 ± 2,63
Родильницы	11	8,26 ± 5,01	13,1 ± 12,81

тяжелому течению заболевания соответствовали и более выраженные изменения симпато-адреналовой активности. Однако ясную коррелятивную зависимость между экскрецией катехоламинов и клиническими проявлениями поздних токсикозов удалось проследить не у всех больных. При математической обработке описанное различие также оказалось статистически недостоверным.

Лечение больных поздним токсикозом беременных аминазином и резерпином приводило к некоторому снижению экскреции адреналина ($6,31 \pm 6,32$ мкг/24 ч) и норадреналина ($3,78 \pm 4,14$ мкг/24 ч), оказавшемуся, однако, статистически недостоверным. Оценивать непосредственное влияние аминазина у больных нефропатией очень трудно, так как имеет значение срок беременности, тяжесть заболевания и другие факторы. Легче проследить влияние проводимой терапии при исследовании отдельных больных.

Уменьшение выделения катехоламинов с мочой больных поздним токсикозом наблюдалось и под влиянием лечения гипотиазидом.

После родов (на 5—6-й день) экскреция адреналина продолжала оставаться более высокой, чем у здоровых небеременных женщин ($P < 0,01$). Выделение норадреналина с суточным количеством мочи не отличалось от уровня его у здоровых небеременных женщин ($0,1 < P > 0,05$).

Между холинергическими и адренергическими механизмами существуют взаимокорректирующие отношения (Д. Е. Альперн, 1963; Went, 1957 и др.). Усиленное выделение адреналина или норадреналина стимулирует выделение ацетилхолина, как полагают, за счет снижения активности холинэстеразы. Поэтому исследования функционального состояния парасимпатической и адреналовой системы проводили у одних и тех же женщин. Более или менее отчетливую коррелятивную связь между этими показателями удается проследить лишь у отдельных здоровых беременных и больных поздним токсикозом. При этом более низким показателям катехоламинов соответствовали и относительно меньшие показатели содержания ацетилхолина и большие — холинэстеразной активности. У большинства проследить такую зависимость не удастся. Это и понятно, так как между физиологически активными веществами отношения очень сложны и не ограничиваются только взаимным влиянием холинергической и симпато-адреналовой систем. Известно, что не меньшее влияние оказывает и серотонин, который тормозит синтез холинэстеразы и стимулирует секрецию адреналина и норадреналина (Pierre, Cahn, 1956).

Cession (1966) полагает, что изменение содержания катехоламинов у больных поздним токсикозом беременных обусловлено участием плаценты в биогенезе симпатикомиметических аминов и имеют диагностическое и прогностическое значение. По данным De Maria и соавторов (1966), у больных поздним токсикозом содержание моноаминоксидазы в два раза ниже, чем у здоровых беременных, фермент локализуется, главным образом, в синтиции трофобласта. Содержание норэпинефрина в гомогенатах плацент у здоровых беременных ниже, чем у больных поздним токсикозом, и составляет лишь $1/2$ — $1/3$ количества норэпинефрина, обнаруживаемого в плацентах при токсикозе.

Катехоламины принимают, по-видимому, определенное участие в возникновении и регуляции родовой деятельности. Как показали экспериментальные исследования Holtz и Kurt (1954), норадреналин вызывает сокращения беременной, а также небеременной матки. Введение норадреналина беременным женщинам привело к учащению сокращений и повышению тонуса матки (Garrett, 1954—1955). Исследования Gaffney и соавторов (1965) показали, что в беременной матке содержание катехоламинов находилось в пределах от 0 до 0,08 $\gamma/2$, в небеременной — от 0 до 0,31 $\gamma/2$. Greiss и Pick (1964) в матке обнаружили лишь α -адренорецепторы, Wansbrough и соавторы (1967) выявили не только α -, но и β -рецепторы. Адреналин, примененный *in vitro*, вызывал возбуждение сократительной деятельности мускулатуры, связанное со стимуляцией α -рецепторов. Реакция возбуждения блокировалась в присутствии α -блокирующих

средств. Ингибиторное влияние адреналина *in vivo* связано с преобладанием стимуляции β -рецепторов. А. Т. Кеткин (1969) в своих опытах на кастрированных белых крысах, которым предварительно вводились эстрогены и прогестерон, показал, что норадrenalин оказывает двухфазное действие. Под влиянием норадrenalина первоначально возникало сокращение полосок ткани шейки и тела матки, а затем расслабление. Максимум сокращения и расслабления, развиваемых препаратами на гормональном фоне, оказался связанным со степенью растяжения мышечной полоски. Величина напряжения в I фазе действия норадrenalина была наибольшей при умеренной степени напряжения. Двухфазный эффект действия норадrenalина, по мнению автора, был обусловлен частичной блокадой эстрогенами и прогестероном β -рецепторов.

Адреналин вызывает сужение сосудов плаценты (Euler, 1938), пупочного канатика изолированной плаценты человека (Elliasson и Aström, 1955). Однако активность катехоламинов примерно в 10 раз ниже, чем серотонина. Экспериментальные исследования Dornhorst и Young (1952) показали, что у кроликов и морских свинок введение адреналина и норадrenalина приводит к уменьшению плацентарной циркуляции, цианозу плаценты и асфиксии плода. Гибели плодов авторами не отмечали. Введение эpineфрина и норэpineфрина зрелым плодам барана оказывало влияние на кровообращение в легких и в ductus arteriosus, изменяя давление в легочной артерии и в аорте (Smith и соавт., 1964). Towell и соавторы (1965) считают, что прогрессивное падение эpineфрина и норэpineфрина у плодов морских свинок под влиянием подкожного введения резерпина приводило к внутриутробной смерти плода уже при дозировке в 5,0 μ /кг, гибель плодов достигала 80% при введении 20 μ /кг. При применении препарата в количестве 100 μ /кг погибало $\frac{4}{5}$ плодов.

Адреналин оказывает существенное влияние на обмен веществ в плаценте. Добавление адреналина в среду Krebs-рингеровского фосфатного буфера, в которой находилась плацента, приводило к увеличению продукции молочной кислоты. С увеличением дозы адреналина увеличивалась и выработка молочной кислоты плацентой (Ginsburg и Hascok, 1964).

Таким образом, при поздних токсикозах беременных, симпатoadrenalовая система, по-видимому, несет защитно-компенсаторные функции, так как стимуляция адренергической системы вызывает торможение анафилактического шока, а ослабление ее функции приводит к усилению анафилактической реактивности организма. Следовательно, обнаруженное при беременности возбуждение симпатoadrenalовой системы является одним из многих механизмов, непосредственно участвующих в возникновении иммунологической толерантности материнского организма.

Содержание серотонина в крови

О большом значении серотонина в жизнедеятельности организма свидетельствует многочисленная литература (Т. С. Пасхина, 1960; В. В. Меньшиков, 1965; Е. А. Громова, 1966; Rapport и соавт., 1948; Egspamer, 1954; Page, 1952, и др.). Серотонин (5-окситриптамин), наряду с другими биологически активными аминами, принимает участие в сложных процессах нейрогуморальной регуляции центральной и периферической нервной систем. Предположение о существовании в мозге серотонинергических структур было высказано Brodie и Shore (1957). Специфические моноамины в клетках и проводящих путях нервной системы были выявлены с помощью флуоресцентной микроскопии; уточнены и особенности локализации серотонинергических нейронов (Hillarp и Hökfelt, 1965; Dahlström и Fuxe, 1964). Наиболее богаты серотином гипоталамус, средний и продолговатый мозг. Эти же области содержат и большее количество 5-окситриптофандекарбоксилазы и моноаминоксидазы, что свидетельствует об определенной роли серотонина в функциональной деятельности этих образований мозга. Серотонин обнаружен преимущественно (около 63%) в митохондриях клеток головного мозга, что свидетельствует об участии серотонина во внутриклеточном обмене и синаптических взаимоотношениях клеток.

Гематоэнцефалический барьер непроницаем для экзогенного серотонина, вводимого внутривенно и внутриартериально, только на ранних этапах постнатального развития серотонин может проникать через этот барьер. Под влиянием облучения проницаемость гематоэнцефалического барьера для серотонина увеличивается. Ферментативная блокада образования серотонина, наряду с катехоламинами, в период внутриутробного развития, возникающая в результате нарушения цепи взаимосвязанных сдвигов обмена трех аминокислот (фенилаланина, тирозина и триптофана) приводит к развитию умственной отсталости, расстройству пигментного обмена, появлению ряда неврологических симптомов, т. е. синдрома фенилкетонурии (С. А. Нейфах, 1967).

Серотонин оказывает очень сложное влияние на функцию сердечно-сосудистой системы, вызывая прессорный и депрессорный эффект. Внутривенное введение серотонина у большинства животных и у человека вызывает повышение кровяного давления. Депрессорное действие серотонина наблюдается при введении очень малых доз, не превышающих физиологическую концентрацию его в крови, или при медленном поступлении его в кровь. В сложном действии серотонина на тонус сосудов участвуют различные механизмы. В результате стимулирующего действия на хеморецепторы каротидных синусов и аорты повышается артериальное давление и учащается дыхание (Page и

McCubbin, 1953, 1956; и др.). Оказывает серотонин непосредственное влияние и на сократительные элементы сосудов. Существенная роль принадлежит парасимпатической нервной системе. Haugowitz и соавторами (1961) было высказано предположение, что депрессорное действие серотонина обусловлено антагонистическими взаимоотношениями с норадреналином в области нервных окончаний на артериолах. По мнению большинства авторов, конечный эффект действия серотонина зависит от исходного состояния реактивности сосудов (Haddy и соавт., 1957; Hurwitz и соавт., 1961, и др.). На сосуды мозга и периферические сосуды серотонин оказывает различное действие. Введение серотонина в бедренную артерию вызывает снижение кровотока в ней примерно на 25—30%; введение таких же доз во внутреннюю сонную или общую сонную артерию приводит к усилению кровотока. Установлено также стимулирующее действие серотонина на сердце.

Принимает участие серотонин и в процессах свертывания крови, в сокращении гладкой мускулатуры матки, мочеточников, регуляции моторной деятельности желудочно-кишечного тракта. Серотонин значительно повышает проницаемость капилляров, причем эффект его намного выше действия гистамина (Rowley и Benditt, 1956; Spector, Willoughly, 1963, 1964, и др.). Серотонин меняет структуру волокон соединительной ткани, вызывает ее отек (Parrot и West, 1959, и др.), повышает выделение воды и особенно хлоридов (Spinazzolo и Sherrod, 1955).

Образуется серотонин, главным образом, в энтерохромафинных клетках слизистой кишечника, костного мозга и тканях центральной нервной системы при участии 5-окситриптофандекарбоксилазы (Erspamer, 1954; Gaddum, 1957; Udenfriend и соавт., 1955; Bogdansky и соавт., 1958, и др.). По своей структуре серотонин близок к катехоламинам, о чем свидетельствует наличие циклического строения, амино-группы, гидроксила у кольца. Активность декарбоксилазы в значительной степени зависит от наличия пиридоксина. 90—95% серотонина, содержащегося в организме, находится в слизистой пилорического отдела желудка и кишечника.

Процесс инактивации серотонина протекает очень быстро, каждые 3 часа обновляется 50% всего циркулирующего серотонина. Источником образования серотонина являются триптофан и триптамин пищи. Биотрансформации в серотонин подвергается 1—3% триптофана.

Транспорт серотонина осуществляется тромбоцитами, где серотонин содержится в преформированном состоянии. Механизм инактивации серотонина тромбоцитами не ясен, известно лишь, что определенную роль при этом играет аденозинтрифосфат. Тромбоциты могут адсорбировать огромное количество серотонина. Hardistry и Stacey (1955) в опытах *in vitro*, добавляя

серотонин в смесь, содержащую тромбоциты, и выдерживая эту смесь при определенной температуре, обнаружили, что при 37° полная адсорбция серотонина наступает в течение 75—90 минут, и количество серотонина в субстанции из тромбоцитов доходит до 170 мкг/мл, в то время как в окружающей среде концентрация серотонина была ниже 1 мкг/мл. Выход серотонина из тромбоцитов у кролика может тормозиться недостатком кальция в крови, избытком гепарина (Humphrey и Jaques, 1954, и др.). В нормальных условиях тромбоциты не насыщены всем количеством серотонина, который они могут фиксировать. Циркулирующий в плазме серотонин очень быстро инактивируется моноаминоксидазой. В плазме после полного удаления тромбоцитов серотонин практически не обнаруживается.

Химическая формула серотонина была установлена Rapport и соавторами (1948), синтез осуществлен Hamlin и Fischer (1951). Основным продуктом метаболизма серотонина является 5-оксииндолуксусная кислота (5-ОИУК). Метаболизм серотонина осуществляется с помощью 2 энзимов: альдегиддегидрогеназы и моноаминоксидазы. Моноаминоксидаза играет активную роль не только в обмене серотонина, но и катехоламинов. По данным Euler, у человека 20% введенного извне серотонина выделяется в виде 5-ОИУК, 5—25% серотонина подвергается ацетилированию и экскретируется в виде N-ацетил-5-окситриптамина. Другим из возможных путей метаболизма является присоединение к N-ацетил-серотонину метильной группы с образованием мелатонина. В свою очередь мелатонин в организме может при циклизации образовать 10-метоксигарманал, который является сильным антагонистом серотонина, и мексамин, вещество с фармакологическими свойствами, аналогичными серотонину. Превращение серотонина в мексамин приобретает особое значение в организме при торможении моноаминоксидазы. Следует заметить, что мексамин легче, чем серотонин, проникает через гематоэнцефалический барьер. К биологически активным продуктам биотрансформации серотонина относятся и диметилсеротонин (буфотенин), который повышает артериальное давление и, по-видимому, усиливает выделение адреналина из надпочечников (Axelrod и соавт., 1961).

Количество серотонина резко меняется в условиях патологии. Повышение содержания его может происходить как за счет усиленного биогенеза, так и блокирования окислительного дезаминирования. Введение в организм экспериментальных животных предшественников серотонина вызывает резкое повышение содержания серотонина в крови, головном мозге и внутренних органах, что сопровождается изменением рефлекторных реакций (Bogdansky, Weissbach и Udenfriend, 1958). Блокирующее воздействие на процесс окислительного дезаминирования оказывают так называемые ингибиторы моноаминоксидазы, что ве-

дет к потенцированию физиологического эффекта серотонина. К ингибиторам MAO относятся ипрониазид, ипразид и многие другие вещества.

Во время нормальной беременности содержание серотонина крови мало отличается от уровня его у здоровых небеременных женщин. Т. И. Оввади обнаружила даже некоторую тенденцию к снижению содержания серотонина крови на ранних сроках беременности.

Отчетливое повышение содержания серотонина в крови отмечается перед родами, и особенно в родах (O'Reilly и Loncin, 1967).

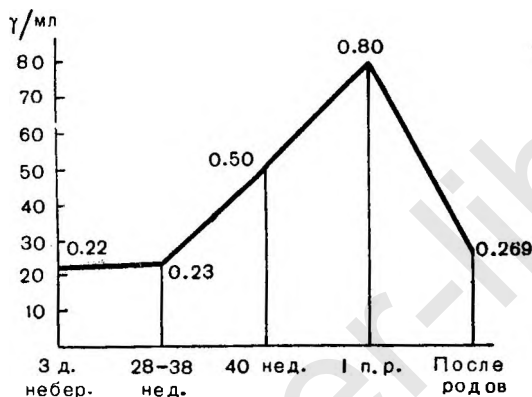


Рис 3. Содержание серотонина в крови беременных, рожениц и родильниц (в $\mu\text{кг}/\text{мл}$).

Мы также не обнаружили существенной разницы в содержании серотонина в крови здоровых женщин во вторую половину беременности (29—38 недель) по сравнению с небеременными женщинами (табл. 8 и рис. 3). В среднем у них содержалось

Таблица 8

Средние показатели содержания серотонина у здоровых беременных на протяжении беременности, в родах и после родов

Группы женщин	M	σ	\bar{m}
Здоровые небеременные	0,22	$\pm 0,07$	$\pm 0,02$
» беременные 29—38 недель	0,23	$\pm 0,06$	$\pm 0,02$
Здоровые беременные 40 недель	0,50	$\pm 0,089$	$\pm 0,027$
Роженицы	0,80	$\pm 0,049$	$\pm 0,01$
Родильницы	0,269	$\pm 0,113$	$\pm 0,03$

Содержание серотонина крови и выделение 5-оксиндоуксусной кислоты поздним

Авторы	Метод	Здоровые небеременные		
		количество исслед.	серотонин крови	экскреция 5-ОИУК
Israel и соавт., 1959	Udenfriend	—	—	—
Krupp P. и Krupp I., 1960	Vane	14	16,9 мг/мл	—
Parikh и Bellare, 1962	Udenfriend	10	—	3,5 ± 1,24 мг
Carter и соавт., 1962	Kirshner, Udenfriend	—	0,05—0,18 мг/мл	10,0—24,0 мг/24 ч
Sadowsky и соавт., 1963	Macfarlane и соавт.	—	—	—
Soszka, 1964	Udenfriend	—	—	—
O'Reilly и Loncin, 1967	Udenfriend; Macfarlane и соавт.	—	—	—
Зубченко Ж. П., 1967	Dalglisch в модиф. Г. Г. Чернова и А. А. Липац	—	—	—
Сотникова Л. Г., 1968	То же	10	0,22 ± 0,07 мкг/мл	—
Оввади Т. И., 1968	Dalglisch в модиф. Г. Г. Чернова и А. А. Липац	31	0,024 ± 0,005 мкг/мл	—
Хорева З. Л., 1969	Dalglisch в модиф. Г. Г. Чернова и А. А. Липац; Udenfriend	28	0,15 ± 0,019 мкг/мл	2,54 ± 0,232 мг

0,23 ± 0,05 γ/мл серотонина (0,11—0,35 γ/мл). Содержание серотонина в крови было примерно одинаковым как у первичнобеременных, так и у женщин различного возраста. В последние недели беременности (39—40 недель) содержание серотонина в крови увеличивалось почти вдвое — до 0,50 ± ± 0,08 γ/мл (0,42—0,61 γ/мл). Увеличение содержания серотонина перед родами статистически достоверно (P < 0,001). Особенно возрастало содержание серотонина крови у рожениц в первом периоде родов (от 0,66 до 1,21 γ/мл), в среднем 0,80 ± ± 0,049 γ/мл (P < 0,001).

Таблица 9

(5-ОИУК) у здоровых небеременных, здоровых беременных и больных токсикозом

Здоровые беременные			Больные поздним токсикозом		
количество исследованных	серотонин крови	экскреция 5-ОИУК	количество исследованных	серотонин крови	экскреция 5-ОИУК
70 (V-X мес. берем.)	Плазмы крови 0,01—0,03 тромбоцитов 0,20—0,75	1,76—2,98 мг	—	—	—
26 (III триместр беременности)	15,5 мг/мл	—	29	33,48 нг/мл	—
24 — со сроком 13—28 недель	—	3,6±1,63 мг	9	—	3,0±0,64 мг
16 — со сроком 29—40 недель	—	4,9±2,95 мг	С легкой и средней формой пре-экл.	—	—
			7	—	0,9±0,64 мг
			С тяжелой пре-эклампсией	—	—
59	0,0—0,375 мг/мл	0—20 мг/24 ч	59	—	0—20 мг/24 ч
II мес.	—	4,9	—	—	—
III »	—	6,4	—	—	—
IV »	—	6,9	—	—	—
V »	—	5,3	—	—	—
71 VI »	—	5,0	—	—	—
VII »	—	5,8	—	—	—
VIII »	—	5,0 мг/24 ч	—	—	—
IX »	—	—	—	—	—
20 (I половина берем.)	—	17,48 мг	—	—	—
16 II триместр	0,179±0,026	6,28±2,005	—	—	—
III триместр	0,296±0,081	5,94±2,63	—	—	—
	мкг/мл	мг/24 ч	—	—	—
40	7,24 нг/мл	2,9 мг	—	—	—
41 (III триместр)	0,23±0,05	—	40	0,67±0,23	—
	мкг/мл	—	—	мкг/мл	—
33 (6—12 нед.)	0,018±0,002	—	—	—	—
	мкг/мл	—	—	—	—
I трим.	0,134±0,013	2,725±0,27 мг	—	—	—
124 II трим.	0,170±0,027	2,690±0,52 мг	—	—	—
III трим.	0,200±0,017	3,64±0,32 мг	—	—	—
	мкг/мл	—	—	—	—

На 5-6-й день после родов содержание серотонина крови снижалось в среднем до $0,26 \pm 0,11 \gamma/\text{мл}$ ($0,12—0,44 \gamma/\text{мл}$) ($P < 0,3$).

Исследования 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) у беременных не выявили существенной разницы в ее экскреции по сравнению с небеременными. По данным Schmidt и Pokorny (1962) максимум выделения 5-ОИУК отмечается при сроке беременности в 3—4 месяца, затем кривая экскреции снижается; при сроке беременности в 7 месяцев обнаруживается некоторая тенденция к подъему экскреции, вновь падающей затем до уровня двухмесячной беременности.

Средние цифры выделения 5-ОИУК при сроке беременности II, VI и X месяцев находились в пределах колебаний этих величин у здоровых небеременных, при сроке в III, V и VII месяцев они были выше нормы.

Сведения об изменении метаболизма серотонина при поздних токсикозах беременных малочисленны (табл. 9). Кгирр Р. и Кгирр J. (1960) исследовали серотонин сыворотки крови у больных с преэклампсией до терапии провератрином и резерпином и после проведенного курса лечения. Содержание серотонина колебалось у этих больных от 1,6 до 120,0 нг/мл (в среднем

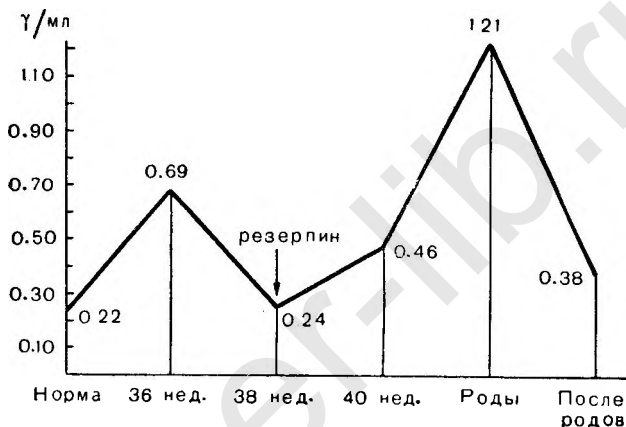


Рис. 4. Изменения содержания серотонина крови у больной К., 27 лет, до и после лечения резерпином (в мкг/мл).

33,48 нг/мл). После лечения содержание его значительно снижалось в среднем до 29,1 (1,0—85,0 нг/мл).

У больных поздним токсикозом снижалась экскреция 5-ОИУК. По данным Parikh и Bellare (1962), при тяжелых формах преэклампсии снижение выделения 5-ОИУК было особенно резким (до $0,9 \pm 0,64$ нг/мл).

По нашим данным, содержание серотонина крови при поздних токсикозах значительно увеличивается по сравнению с уровнем его у здоровых женщин, имеющих тот же срок беременности. Кроме того, нами была выявлена коррелятивная зависимость между клиническими проявлениями заболевания и показателями содержания серотонина в крови. Наименьшая концентрация серотонина была определена у больных с легкой формой нефропатии (0,32—0,63 γ/мл). Более выраженной клинике заболевания соответствовали и более высокие показатели содержания серотонина в крови. При нефропатии средней тяжести содержание серотонина было в пределах 0,50—0,88 γ/мл. При тя-

желой форме нефропатии изменение содержания серотонина в крови колебалось от 0,69 до 0,98 $\mu\text{мл}$.

Проведение терапии резерпином вызывало уменьшение концентрации серотонина в крови (рис. 4) почти вдвое.

В крови больных эклампсией до припадка судорог содержание серотонина также было значительно повышено, после припадка судорог содержание его резко уменьшалось — до 0,04—0,06 $\mu\text{мл}$ (рис. 5).

Содержание серотонина в крови при нефропатии составляет в среднем 0,67—0,23 $\mu\text{мл}$, т. е. увеличено в сравнении

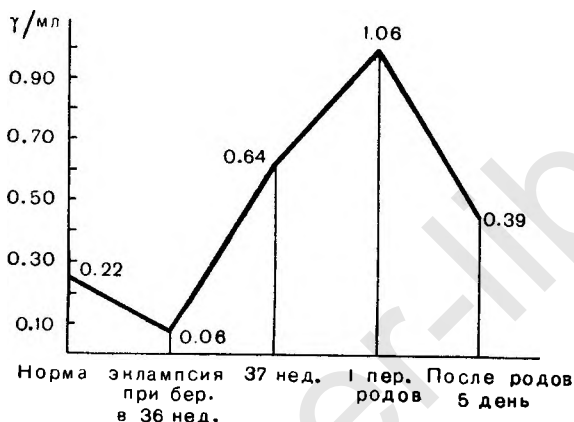


Рис. 5. Изменения содержания серотонина в крови больной З., 30 лет. Диагноз: беременность 36 недель, эклампсия (в $\mu\text{кг/мл}$).

с данными у здоровых небеременных ($P < 0,01$). Во время родов у больных поздним токсикозом беременных содержание серотонина достигает $1,08 \pm 0,32 \mu\text{мл}$ ($P < 0,01$), после родов снижается до $0,31 \pm 0,03 \mu\text{мл}$, но все-таки продолжает оставаться повышенным по сравнению с небеременными ($P < 0,01$) и здоровыми родильницами ($P < 0,01$) (рис. 6).

Динамическое изучение содержания серотонина крови в сопоставлении с клиникой, с нашей точки зрения, может иметь значение для выяснения срока родов у здоровых беременных женщин, а у больных поздним токсикозом беременных полученные данные позволяют судить о состоянии больных и эффективности проводимой терапии.

Изучение метаболизма серотонина, наряду с другими биогенными аминами, у больных поздним токсикозом беременных имеет несомненное научно-практическое значение.

В последние годы появились сведения о значении как экзогенного, так и эндогенного серотонина в нормальном течении

беременности и возникновении поздних токсикозов беременных. Выяснилось, что применение резерпина оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивную способность небеременных животных, а у беременных введение резерпина в дозе 50 γ в день вызывает прерывание беременности (Gaunt и соавт., 1959; Tuchman — Duplessis и соавт., 1961).

Введение экспериментальным животным высоких доз серотонина также вызывает гибель плодов и прерывание беременности (Uher и Vacek, 1957; Poulson и соавт., 1960, и др.). В плаценте при этом обнаруживаются геморрагии. Robson и Sullivan (1963) считают, что при введении серотонина беременным животным

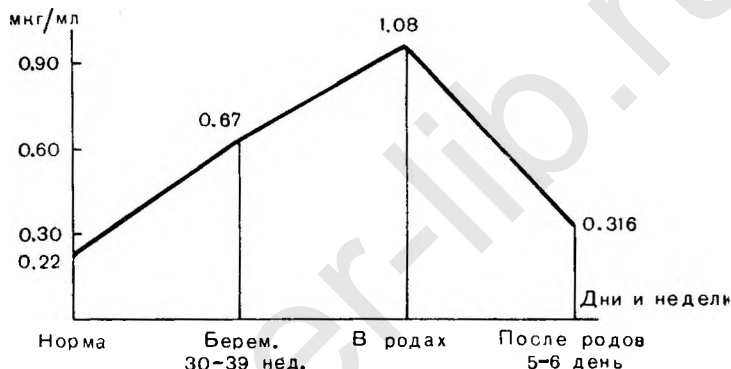


Рис. 6. Динамика содержания серотонина в крови больных поздним токсикозом беременных (в мкг/мл).

гибель плодов происходит в результате поражения функции плаценты, что было доказано авторами серией интересных опытов. Для исключения прямого токсического действия серотонина на плод авторы вводили серотонин в количестве 1—5 γ плодам и не обнаружили каких-либо патологических изменений. Авторы не считали причиной внутриутробной смерти плода спазм сосудов пупочного канатика. При непосредственном наблюдении за сосудами пуповины, извлеченной через маленькое отверстие в матке, не было обнаружено сужения просветов сосудов ни при локальной аппликации серотонина, ни в ответ на введение его матери. В этом отношении результаты опытов оказались в противоречии как с ранними работами Eliasson и Aström (1955), так и с более поздними исследованиями. Aström и Samelius (1957) показали, что серотонин, так же как и катехоламины, вызывает сужение сосудов плаценты человека, причем его активность в 10 раз превышает действие адреналина. По данным Aström и Samelius (1957), введение 5—10 γ серотонина вызвало почти полное закрытие просвета сосудов. Аналогичные данные приводят Panigel (1959), Goerke и соавт. (1961) и др.

Высокая чувствительность изолированных сосудов пупочного канатика к серотонину обнаружена и в исследованиях Somlyo и соавт., выполненных в 1965 г.

Интересные результаты были получены Robson и Sullivan (1963) при одновременном введении беременным животным меченных радиоактивным хромом эритроцитов. Выяснилось, что серотонин значительно уменьшает скорость циркуляции крови в плаценте. В другой постановке опыта с введением в материнский организм радиоактивного натрия было показано, что 5-гидрокситриптамин полностью предотвращает переход Na^{24} из материнской крови в фетальную. Снижение скорости циркуляции крови в изолированной плаценте человека под влиянием серотонина наблюдали Gautieri и Ciuchta (1962).

По мнению Page и Glending (1955), Morlungi (1964), нарушения обмена серотонина играют важную роль в возникновении преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты; при этом одним из механизмов является спазм маточно-плацентарных, почечных и пупочных сосудов. Morlungi вводил кроликам средние (50 мг) и большие (70—80 мг) на курс дозы серотонина в последние 10 дней беременности, что вызывало преждевременную отслойку плаценты. Морфологические изменения в плаценте экспериментальных животных очень напоминали картину, обнаруживаемую при преждевременной отслойке плаценты у женщин. Это обстоятельство дает основание предполагать, что в механизме преждевременной отслойки плаценты, столь часто встречающейся при токсикозах, играет роль повышенное содержание серотонина при этих заболеваниях.

Антагонисты серотонина, в частности ципрогептадин, полностью снимают токсическое действие серотонина на беременных животных (Poulson и Robson, 1963). Ципрогептадин обладает, однако, способностью подавлять активность не только серотонина, но и гистамина.

С. Я. Рапопорт, Я. Л. Рапопорт, С. Р. Зубкова, В. М. Гецова, Н. В. Щорс (1967) провели исследования проницаемости плацентарного барьера на белых крысах со сроком беременности в 14—15 и 18—20 дней. Серотонин-креатинсульфат вводился внутривенно в количестве 0,5—2 мг, как ингибитор моноаминоксидазы (МАО) был использован ипразид. Ни при 14—15, ни при 18—20 дней беременности не наблюдалось достоверного перехода серотонина через плацентарный барьер. Гибель плодов была отмечена у 13 из 20 животных и зависела от индивидуальной чувствительности беременных крыс к серотонину. В плацентах живогных, получавших серотонин, были обнаружены резкие расстройства кровообращения в виде спастических сокращений вен пуповины, диаметр которых уменьшался в 2—3 раза, застойной гиперемии плаценты, кровоизлияний в нее. Все это дало основание авторам считать, что гибель плода

наступала в результате резкой гипоксии, о чем свидетельствовали и результаты гистохимических исследований. В печени, миокарде плодов почти полностью отсутствовал гликоген. Авторы высказывают также предположение о том, что плацента здоровых беременных обладает способностью задерживать серотонин.

Следовательно, плохое состояние новорожденных, матери которых страдали в период беременности токсикозом, и часто наблюдающаяся у них асфиксия во время рождения могут быть обусловлены наряду с другими факторами и действием серотонина на плацентарное кровообращение.

Основную роль в инаktivации серотонина и других симпатомиметических аминов играет моноаминоксидаза. Этот фермент был обнаружен в плаценте крыс, кроликов, морских свинок и человека (Thompson, Tickner, 1949; Werle, 1956, и др.).

Когеп и соавт. (1965) исследовали содержание серотонина и активность MAO и обнаружили, что в плацентах по мере прогрессирования беременности увеличивается концентрация серотонина и уменьшается энзимная активность MAO, достигающая минимума перед родами. При поздних токсикозах беременности содержание 5-гидрокситриптамина (5-НТ) в плацентарной ткани увеличивается, причем обнаруживается явный параллелизм между концентрацией 5-НТ и степенью выраженности клинической картины токсемии беременных (Fahim и Botros (1964). В противоположность этим данным Klinge с соавт. (1964) не обнаружил разницы в содержании триптофандекарбоксилазы и моноаминоксидазы в плаценте матки при нормальной и токсической беременности.

Приведенные данные о содержании в плаценте серотонина и других аминов при нормальном и осложненном течении беременности свидетельствуют о сложных иммунологических процессах, происходящих в плацентарных клетках, возможно, по типу антиген — антитело, играющих роль при формировании адаптивного иммунитета.

Содержание белков, липопротеидов, гликопротеидов и сиаловых кислот

Относительно изменения содержания протеинов сыворотки крови во время нормальной и осложненной поздним токсикозом беременности в литературе последних лет имеются довольно многочисленные сведения. Мы позволим себе остановиться лишь на более поздних сообщениях.

Исследования белкового состава сыворотки крови во время нормальной беременности и при поздних токсикозах, проведенные за последние годы, подтвердили ранее полученные сведения. По данным Вауер (1966), в первую половину беременности гипопроteinемия была обнаружена у 49% беременных. Во вторую

половину содержание общего белка было понижено у 46,5% и повышено у 7,7% обследованных. Диспротеинемический сдвиг был выявлен у 76,1% резусположительных и 82,9% резусотрицательных женщин. В. А. Мошарев (1968) гипопроотеинемию обнаружил у 40% женщин перед родами; изменения в белковой формуле сыворотки крови выявлялись на ранних сроках беременности, снижение фракционного содержания альбуминов максимальным было при сроке беременности 20—24 недели. Гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, увеличение альфа- и бета-глобулинов при поздних токсикозах беременных описаны Л. Г. Сотниковой (1959, 1961), С. М. Ниязовой (1963), Е. Н. Кругловым (1965), Göretzlehner и соавт. (1964), Frontera (1966) и др.

Изучение белков сыворотки крови с учетом увеличения объема плазмы, происходящего во время беременности, показало, что абсолютное содержание общего белка сыворотки крови увеличивается по мере прогрессирования беременности, абсолютное содержание альбуминов не меняется; не происходит заметных изменений и в содержании гамма-глобулинов. Увеличение абсолютного количества бета-, альфа₁- и альфа₂-глобулинов во время нормальной беременности статистически достоверно. При поздних токсикозах беременных объем циркулирующей крови меняется в меньшей степени, чем при нормальной беременности ($P < 0,01$). Абсолютное содержание общего белка и альбуминов у больных поздним токсикозом уменьшается, концентрация альфа₁-, альфа₂- и бета-глобулинов увеличивается в сравнении с таковыми у небеременных. По сравнению с беременными, изменения белковой формулы сыворотки крови выражаются в значительном снижении содержания альбуминов и увеличении альфа₁-, бета- и гамма-глобулинов (Л. Л. Колпакова, 1965). Изменения в белковом составе сыворотки крови во время беременности, по мнению Artner и Hofbauer (1964), связаны с изменениями функционального состояния вегетативной нервной системы.

При проведении терапии аминокровином и гамма-глобулином, по данным Г. М. Шевченко (1964), у больных поздним токсикозом беременных происходит нормализация состава сывороточных протеинов. Brewer (1963), считающий основным звеном в развитии олигурии и отеков при поздних токсикозах беременных изменения белкового обмена, предложил для лечения больных парентеральное введение альбуминов сыворотки крови. Применение сывороточных альбуминов у 7 больных с эклампсией и преэклампсией вызвало выраженный диуретический эффект, который продолжался от 3 до 20 часов, параллельно отмечалось увеличение объема плазмы. Автор ни в одном случае не констатировал неблагоприятных симптомов в виде повышения артериального давления, учащения пульса, увеличения протеинурии. У одной больной снизилось содержание альбуминов сы-

воротки крови с 1,86 до 1,56 в 100 мл и появились отеки. Однако введение чужеродного белка на фоне значительной иммунобиологической перестройки организма едва ли можно считать обоснованным с точки зрения иммунологической концепции поздних токсикозов беременных.

Ряд исследований был посвящен электрофоретической характеристике протенурии при поздних токсикозах беременных. По данным Vuzanowski и соавт. (1965), у больных поздним токсикозом беременных общее количество белка, выделяемого с мочой, составило 2,83%; фракционное содержание белков мочи оказалось следующим: альбумины — 37,1%, альфа₁ — 12,8%, альфа₂ — 19,7%, бета — 16,2% и гамма — 15,1%.

Charvet и соавт. (1963) считают возможным использовать данные электрофоретического исследования белков мочи для проведения дифференциальной диагностики между нефропатией и пиелонефритом.

Samrobasso и соавт. (1966) определяли у больных поздним токсикозом и беременных с заболеваниями почек отношение альбуминов к общему белку и пришли к выводу, что этот показатель не имеет практического значения. И в том, и в другом случае соотношение А1/ОБ было в среднем 0,5.

При нормальной беременности и поздних токсикозах существенные сдвиги были обнаружены и в составе липопротеинов. Общее количество липидов, как показали исследования Kotasek, Fassati и соавт. (1965), составляет при физиологической беременности 320—520 мг%, при поздних токсикозах — увеличивается до 900—1200 мг%. Увеличение уровня липидов отмечается, начиная с 3-го месяца беременности и достигает максимума при сроке беременности в 6 месяцев; к 8-му месяцу общее количество липидов несколько снижается и остается на этом уровне до родов, а также и после родов. Параллельно общей липемии возрастало и количество свободного холестерина и фосфолипидов (Pigeand, 1965; Reboud и соавт., 1963). У рожениц содержание холестерина составляло 264 ± 56 фосфолипидов — 322 ± 60 мг%, триглицеридов — 159 ± 54 мг% (Kaplan, Lee Vivien, 1965).

При фракционном исследовании было констатировано увеличение бета-липопротеинов (Lacomte и соавт., 1960; С. И. Кошкина, 1961; Г. В. Февралева, 1962, и др.). Levy с соавт. (1959) удалось проследить отчетливую корреляцию между увеличением липопротеидной малой плотности фракции и сроком беременности. Фракционное содержание липопротеидов у первобеременных и повторнобеременных было одинаковым (Smith и соавт., 1959).

Совершенно иные данные были получены Roszkowski и соавт. (1964), которые при исследовании 80 беременных в последние 3 месяца беременности не обнаружили в содержании липидов

и липопротеидов сыворотки крови характерных изменений. У больных поздним токсикозом беременных, по данным Bergerde de Basalao и соавторов (1964), происходит уменьшение содержания липидов сыворотки крови по сравнению со здоровыми беременными. В то же время содержание липидов и арахидоновой кислоты в плаценте оказалось повышенным, что было обусловлено, по мнению авторов, дегенеративными изменениями в плаценте. По данным Kontinen и соавторов (1964), у больных поздним токсикозом беременных уровень фосфолипидов и содержание холестерина сыворотки крови оказались одинаково высокими, содержание триглицеридов было несколько выше у больных поздним токсикозом, чем у здоровых беременных. Г. В. Февралева (1962) обнаружила при позднем токсикозе беременных отчетливое увеличение бета-липопротеидов, однако изменения этой фракции не находились в коррелятивной связи с клиническими проявлениями поздних токсикозов беременных и не имели дифференциально-диагностического значения.

Существует мнение, что увеличение бета-липопротеидов в период беременности и при поздних токсикозах связано в значительной степени с повышением уровня холестерина. По данным Barr с соавт. (1963), в составе бета-липопротеидов сыворотки крови содержится до 70% холестерина плазмы. Об увеличении содержания холестерина во время беременности сообщают Scandrett (1959), Green (1966), Patel и Vasavada (1966) и др.

Учитывая большое значение фосфолипидов в функциональном состоянии различных органов и систем, Bottiglioni и Tirelli (1966) предприняли попытку лечения больных поздним токсикозом фосфолипидами в сочетании с витаминами E, B₆, B₂, B₁₂, пантотеновой кислотой и никотиномидом. Проведенное лечение 52 больных, из которых у 27 была нефропатия, у 16 преэклампсия и у 9 эклампсия, выявило благоприятный эффект действия фосфолипидов.

Сведения о содержании углеводно-белковых комплексов сыворотки крови во время нормальной беременности и при поздних токсикозах незначительны и в основном касаются общего содержания гликопротеидов. На повышение уровня мукополисахаридов крови во время физиологической беременности указывают Р. З. Зайчик (1965), Shetlar и соавт. (1950, 1958), Dal Kantòn (1961), Seibert и соавт. (1948), Nir и соавт. (1965), Kanka и соавт. (1967) и др.

Dobryszyska, Woyton (1966) обнаружили у беременных увеличение содержания сиаловых кислот сыворотки крови.

Изменение уровня гликопротеиновой сыворотки крови и дифениламиновой реакции при беременности, осложненной эклампсией, отмечают Gabar и Pinkovich (1957, 1960), А. П. Мироненко (1965); Л. В. Беккер (1968). По данным З. Е. Бабиц и соавт. (1966), содержание сиаловых кислот у здоровых беремен-

**Среднее содержание протеинов, липогликопротеидов и сываловых
(по периодике лунных месяцев),**

Группы женщин	Общий белок в г%	Относительное содержание протеинов (в % к общему белку)				
		А1	α ₁	α ₂	β	γ
Небеременные	7,0 ±0,60	60,90 ±3,88	3,3 ±1,19	7,5 ±1,40	11,8 ±1,50	16,5 ±2,37
Беременные До 8 недель	7,2 ±0,81	56,1 ±1,64	5,2 ±1,05	9,7 ±0,92	12,0 ±1,58	17,0 ±2,34
9—12 »	7,1 ±0,15	53,2 ±3,91	6,5 ±1,24	11,2 ±1,50	13,7 ±1,88	15,4 ±2,80
13—16 »	7,2 ±0,84	52,1 ±3,85	5,7 ±0,88	10,9 ±1,79	15,0 ±2,29	16,3 ±2,22
17—20 »	7,4 ±0,63	53,4 ±3,97	5,7 ±0,80	10,6 ±1,59	14,1 ±2,21	16,2 ±2,25
21—24 »	6,8 ±0,38	50,5 ±2,66	6,5 ±0,99	11,9 ±2,01	16,0 ±2,46	15,1 ±1,56
25—28 »	6,7 ±0,39	51,0 ±3,60	6,8 ±0,57	11,4 ±1,30	11,4 ±2,03	16,4 ±1,10
29—32 »	6,9 ±0,37	51,3 ±1,81	6,5 ±0,73	10,1 ±1,43	14,7 ±1,26	17,4 ±1,70
33—36 »	6,6 ±0,39	51,5 ±2,41	7,2 ±1,28	11,8 ±1,84	14,0 ±1,74	15,5 ±1,97
37—40 »	6,6 ±0,39	51,2 ±2,04	6,9 ±0,62	10,5 ±1,58	14,6 ±2,05	16,8 ±1,39
Поздний токсикоз	6,2 ±0,7	41,5 ±4,86	8,8 ±2,13	15,6 ±3,36	16,5 ±3,26	17,6 ±4,10

ных не отличается от уровня их у здоровых небеременных. Не обнаружил различия в содержании гликопротеидов сыворотки крови у здоровых небеременных и беременных Woyton и соавт. (1966). По данным Horowitz (1967), гликопротеиновый профиль сыворотки крови матери оказался тождественным составу гликопротеинов сыворотки крови новорожденных в бета и гамма-фракциях, что, по мнению автора, указывает на трансплацентарную миграцию высокомолекулярных гликопротеинов.

По нашим данным, существенные изменения во время беременности отмечаются и в составе белков и белковосодержащих комплексов сыворотки крови (табл. 10). Эти изменения при нормальной беременности встречаются с большой закономерностью и характеризуются уменьшением относительного содержания альбуминов и увеличением альфа₁-, альфа₂- и бета-глобулинов при нормальном содержании гамма-глобулинов. Тенденция к уменьшению альбуминов выявляется уже на ранних сроках, начиная со 2-го месяца беременности. Постепенно гипоальбуминемия увеличивается и при сроке беременности 37—

кислот у здоровых небеременных женщин, беременных
а также у больных поздним токсикозом

AI/GI показа- тель	Содержа- ние сиал. кисл. ед. опт. пл.	Относительное содержание гликопротеидов (в %)					Относит. содер. липопрот. (в %)	
		AI	α_1	α_2	β	γ	α	β
1,56	0,141 ±0,020	11,4 ±2,39	17,8 ±2,99	25,6 ±3,83	28,2 ±2,45	17,0 ±4,74	27,0 ±3,24	73,0 ±3,24
1,28	0,222 ±0,059	14,2 ±5,19	19,9 ±5,25	31,0 ±11,01	23,2 ±8,83	11,7 ±4,18	34,3 ±8,15	65,7 ±8,15
1,14	0,229 ±0,050	8,0 ±5,04	21,3 ±5,08	31,8 ±6,37	27,9 ±9,22	11,0 ±5,30	37,0 ±8,66	63,0 ±8,66
1,09	0,216 ±0,058	6,2 ±4,85	22,4 ±7,32	30,3 ±11,26	27,6 ±10,45	13,5 ±9,28	33,9 ±7,78	66,1 ±7,78
1,15	0,216 ±0,044	7,3 ±5,48	18,9 ±5,03	31,0 ±7,61	27,6 ±5,68	15,2 ±8,60	26,4 ±4,82	73,6 ±4,82
1,02	0,211	9,0	21,4	31,5	31,3	6,8	28,6	71,4
1,02	±0,059	±4,94	±3,77	±5,30	±12,13	±7,19	±7,83	±7,83
1,04	0,273	9,5	17,7	28,1	30,5	14,2	33,3	66,7
	±0,078	±7,25	±6,17	±8,05	±10,54	±6,68	±11,55	±11,55
1,05	0,247	12,6	20,1	26,5	28,2	12,6	33,6	66,4
	±0,076	±5,45	±9,74	±7,52	±13,14	±6,60	±11,02	±11,02
1,06	0,279	8,4	21,7	34,1	26,1	9,7	31,2	68,8
	±0,063	±5,71	±4,78	±5,55	±10,58	±7,75	±7,58	±7,58
1,05	0,294	9,9	15,8	29,4	31,7	13,2	30,1	69,9
	±0,062	±4,28	±2,90	±6,98	±3,94	±4,53	±9,45	±9,45
0,71	0,275	6,9	17,9	39,8	28,8	6,6	28,5	71,5
	±0,066	±6,37	±6,33	±13,67	±10,90	±7,17	±8,17	±8,17

40 недель достигает 51,2%. Содержание альфа- и бета-глобулиновых фракций прогрессивно увеличивается по мере возрастания срока беременности. Уровень протеинемии изменяется мало.

На рис. 7 представлены изменения содержания общего белка в динамике, на рис. 8 — фракционное содержание протеинов.

Динамика относительного содержания гликопротеидов сыворотки крови представляется в следующем виде: количество А-гликопротеидов постепенно уменьшается, достигая минимума при сроке беременности 13—16 недель, а затем несколько увеличивается, составляя при беременности 40 недель 9,9%. Содержание альфа₂-гликопротеидов повышается по отношению к уровню их у небеременных, но динамика содержания этой фракции по периодике лунных месяцев менее отчетлива по сравнению с альфа₁-гликопротеидами. Уровень бета-гликопротеидов возрастает по мере увеличения срока беременности; некоторое снижение их содержания отмечается при беременности 33—36 недель. Относительное содержание альфа₁-гликопротеидов отчетливо увеличивается, достигая максимальных значений при

сроке беременности 13—16 недель, а затем несколько снижается (рис. 9).

Определение содержания сиаловых кислот дает некоторое представление о суммарном содержании углеводно-белковых комплексов сыворотки крови. Содержание сиаловых кислот во время беременности увеличивается (рис. 10).



Рис. 7. Содержание общего белка сыворотки крови на протяжении нормальной беременности (в г %).

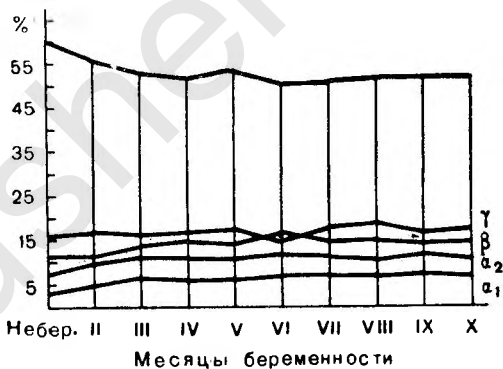


Рис. 8. Фракционное содержание протеинов сыворотки крови по периодике лунных месяцев (в % к общему белку).

Содержание липопротеидов сыворотки крови на протяжении беременности также изменяется: отмечается некоторое увеличение альфа-липопротеидов, достигающее максимального выражения при беременности 9—12 недель. На последующих сроках беременности содержание их уменьшается, и в дальнейшем отмечаются лишь незначительные колебания фракционного содержания липопротеинов.

При поздних токсикозах беременных отмечаются закономерные изменения в белковой формуле крови. Уровень протеннемии у больных поздним токсикозом снижен до $6,2 \pm 0,70 \text{ г\%}$ ($P < 0,001$).

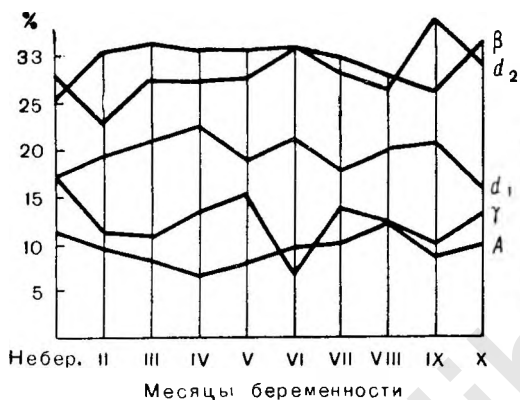


Рис. 9. Относительное содержание гликопротеидов сыворотки крови на протяжении беременности (в %).

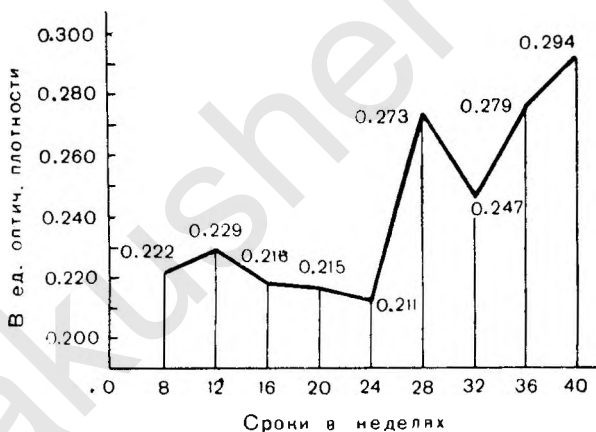


Рис. 10. Динамика содержания сиаловых кислот на протяжении нормальной беременности (в ед. опт. пл.).

У больных с легкой формой нефропатии содержание общего белка было в пределах индивидуальных колебаний, близких к показателям здоровых беременных ($6,5-7,0 \text{ г\%}$). Однако, несмотря на отсутствие гипопротеннемии, у всех больных отмечался значительный диспротеннемический сдвиг, характер

которого зависел от клинических проявлений заболевания. Наиболее динамичным показателем, изменения которого обнаруживались на самых ранних стадиях заболевания, являлось уменьшение содержания альбуминов. Содержание глобулиновых фракций было увеличенным лишь у части больных.

При тяжелой форме нефропатии электрофоретические исследования белков сыворотки крови указывали на дальнейшее углубление гипопротейемии (5,0—6,3 г%), гипоальбуминемии (35,1—36,4%) и диспротеинемического сдвига. Диспротеинемия, развивающаяся на ранних стадиях заболевания, углубляется по мере нарастания тяжести токсикоза. Одним из наиболее ранних и постоянных проявлений сдвига в белковой формуле сыворотки крови у больных поздним токсикозом беременных является гипоальбуминемия. Также закономерно и объективно отражают динамику заболевания гиперальфа- и бета-глобулинемия. Сдвиги в содержании альбуминов и глобулинов обуславливают отчетливое изменение альбумино-глобулинового коэффициента, значение которого колеблется у отдельных больных от 0,50 до 1,02, составляя в среднем 0,71.

Наблюдения в динамике показали, что под влиянием комплексной терапии происходит некоторое смягчение диспротеинемического сдвига и, в первую очередь, увеличивается содержание альбуминов. Однако полной нормализации не происходит, умеренная гипоальбуминемия, увеличение альфа- и бета-глобулинов сохраняется вплоть до родов.

Изменения в спектре гликопротеинов сыворотки крови у больных поздним токсикозом беременных в основном имели ту же направленность, что и белки, и характеризовались уменьшением содержания углеводно-белковых комплексов, мигрирующих в зоне альбуминов, и увеличением альфа₁-, альфа₂- и бета-гликопротеинов. При изучении глюцидограмм отдельных больных создавалось впечатление, что дисгликопротеинемический сдвиг более тонко и дифференцированно отражает динамику патологического процесса, чем изменения протеинограммы.

Динамические исследования у больных поздним токсикозом беременных позволили выявить определенный параллелизм между клиническими проявлениями заболевания и содержанием гликопротеидов сыворотки крови. Нормализация содержания углеводных комплексов, так же как и белковых фракций сыворотки крови, происходила значительно медленнее, чем исчезновение клинического симптомокомплекса. Содержание сиаловых кислот увеличивалось параллельно увеличению альфа- и бета-фракций глюцидограмм (до 0,295—0,420 ед. опт. п.). Однако показатели относительного содержания гликопротеидов сыворотки крови у больных поздним токсикозом беременных оказались очень изменчивыми. Статистически достоверным оказалось лишь уменьшение А и гамма-гликопротеидов и увеличение альфа₂-гли-

копротеидов по сравнению с таковыми у здоровых небеременных и беременных женщин. Изменения фракционного содержания α_1 и β -гликопротеидов были статистически недостоверными.

Отсутствие статистически достоверного изменения относительного содержания гликопротеидов при сравнении отдельных групп, по-видимому, свидетельствует о более или менее равномерном увеличении углеводно-белковых комплексов во всех фракциях, так как содержание сиаловых кислот у больных поздним токсикозом беременных увеличивается почти вдвое по сравнению со здоровыми небеременными.

В составе липопротеидов сыворотки крови также отмечаются некоторые изменения, выражающиеся в увеличении содержания бета-липопротеидов и уменьшении альфа-липопротеидов, что находит отражение в коэффициенте β/α (2, 5).

Таким образом, определение белков сыворотки крови, липогликопротеинов и содержания сиаловых кислот при поздних токсикозах беременных позволяет более точно судить о тяжести этого заболевания и одновременно с этим выявившиеся изменения в содержании их в сыворотке крови рассматривать как показатели, свидетельствующие о функциональной напряженности механизмов неспецифического иммунитета при беременности.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОЗДНЕГО ТОКСИКОЗА БЕРЕМЕННЫХ

Приведенные выше данные о наличии многочисленных проявлений иммунологических сдвигов, происходящих в организме беременной женщины, которые пока не укладываются в строго определенную систему ответных реакций на специфический раздражитель, свойственный токсикозу, дают достаточно оснований рассматривать токсикозы беременных с позиций своеобразно проявляющегося иммунологического конфликта или, вернее, того состояния, при котором возникает несовершенство систем, обеспечивающих иммунологическую толерантность матери и плода.

В процессе эволюционного развития у человека в интересах сохранения вида создались сложные взаимокompенсаторные системы, обладающие высокой способностью к репарационным процессам, возникающим в ответ на встречающуюся иммунологическую несовместимость тканевых структур плода.

Эта иммунологическая несовместимость матери и плода, возможно, обусловленная генетически детерминированными особенностями индивидуумов и тончайшими внутривидовыми их различиями, нашла своеобразное отражение в практическом акушерстве. Уже давно акушерами было подмечено, что токсикозами беременности и, в частности, эклампсией болеют не все

женщины, а преимущественно блондинки крепкого пикнического телосложения с голубыми глазами и светлыми с рыжеватым оттенком волосами (Piskacek, Г. Г. Гентер, 1938).

Генеалогические исследования при поздних токсикозах беременных выявили семейное предрасположение к возникновению эклампсии (Wagner, 1934; Mowers, 1944). С этой точки зрения заслуживают внимания данные Nevermann (1927) и Bickenbach и Kröpping (1939), которые обнаружили значительно большую частоту заболевания в семьях пробандов, чем в популяции. Nevermann сообщает о частоте заболевания в $8,3 \pm 3,5\%$; Bickenbach и Kröpping в $9,1 \pm 2,9\%$, в то время как частота эклампсии в Германии того периода составляла всего лишь $0,12-0,16\%$.

Kotašek и соавторы (1967), проводя генеалогические исследования, установили, что в семьях женщин с токсикозами преобладали братья, среднее число родственников у них было ниже, чем в других группах женщин. В семье пробандов чаще встречались такие заболевания, как гипертоническая болезнь, инфаркт, инсульт, почечнокаменная болезнь и диабет (у отцов). У женщин с поздним токсикозом беременных оказался повышенным порог вкусовой чувствительности, что было установлено пробами на фенилмочевину и поваренную соль. Наследственная способность ощущать горький вкус фенилтиокарбамида, имеющаяся примерно у 68% европейцев, обычно доминирует над нечувствительностью.

Проведенные исследования, установив некоторую наследственную зависимость, не подтвердили, однако, существование каких-либо специфических «генетических факторов» токсикозов беременных. Лишь достижения современной генетики, выяснение биохимических основ наследственности позволили подойти ближе к пониманию сущности иммунологических взаимоотношений между организмами матери и плода.

Стало известно, что каждому организму присуща строгая индивидуальность в отношении гомологичных белков, то есть было выяснено, что не существует двух индивидуумов, если только они не являются однойцевыми двойнями, с иммунологически подобными свойствами соответствующих тканей.

Чужеродность плода для материнского организма обусловлена геномом отца, его хромосомным аппаратом. Под непосредственным управлением и контролем генов протекает синтез специфических белков, ферментативные процессы, формируются антигенные свойства тканей и органов. Ответственной за синтез белков является генетическая информация, содержащаяся в ДНК хромосом, которая передается информационной РНК, копирующей ДНК. Присоединение аминокислот к синтезирующейся молекуле белка происходит при участии транспортной РНК. Определенную роль в синтезе белка играют рибосомальная РНК, а также гистоны и протамины, облегчающие нить ДНК

(А. А. Прокофьева-Бельговская, 1960, 1963, 1967; Stedmann, 1951; Bagg и Butler, 1963; Moore, 1963, и др.). К контрольным механизмам синтеза белка в организме относятся так называемые гены-регуляторы, регулирующие возникновение и торможение белкового синтеза (Jacob и Monod, 1961; Wittmann, 1963, и др.). Синтез специфических белков детерминируется полигенно. Каждый организм гетерозиготен по огромному количеству генов, распределенных, как правило, независимо друг от друга.

Кроме различий в генотипе матери и плода, в возникновении иммунологической несовместимости большое значение имеет наследственный полиморфизм. Мутации отдельных генов могут привести к изменениям белковой молекулы, ее ферментативных и антигенных свойств. В настоящее время хорошо изучен множественный генетический полиморфизм по большому количеству антигенов эритроцитов, различных белков плазмы, тканей. Современная антигенная характеристика насчитывает уже более сотни наследственных изменений, и число их продолжает расти.

Среди антигенов эритроцитов глобальное распространение имеют системы АВО, резус, М, N, S, P, Келл, Льюис и др., которые, в свою очередь, состоят из серии множественных аллелей. Так, например, система АВО состоит из 4 основных и 8 более редких аллелей. Система резус включает основные аллели С, с, D, E, e и около 30 реже встречающихся. Описаны также частные или «семейные» антигены, наследуемые в некоторых семьях (Dausset, 1959; Race, Sanger, 1959, 1962, и др.). Тромбоциты и лейкоциты содержат антигены, имеющиеся в эритроцитах, и кроме того антигены, обнаруженные только в этих системах (Dausset, 1954; Moeschlin и Schmid, 1954, и др.).

Наследственный полиморфизм белков плазмы установлен почти для всех компонентов: гаптоглобина, альфа₂-глобулинов, гамма-глобулинов группы Gm и Inv, бета-липопротеинов, трансферринов и др.

В изучении генетики белков плазмы большую роль сыграл метод электрофореза на крахмальном геле, предложенный Smithies (1955). Появление мутантных генов приводит к изменениям белковой молекулы, молекулярного веса, величины электрического заряда и, следовательно, электрической подвижности молекулы.

В зоне альфа-глобулинов было выделено методом электрофореза 3 типа гаптоглобинов, различия по которым оказались наследственными (Smithies и Walker, 1956). Пара кодоминантных генов Hр¹ и Hр² ведет к образованию гаптоглобинов с различным молекулярным весом и электрофоретической подвижностью. Гаптоглобин, детерминированный Hр¹, имеет молекулярный вес 85 000 и дает одну быстро мигрирующую полосу. Гетерозиготы Hр¹/Hр² образуют ряд полимеров большего моле-

кулярного веса, чем Hр¹. Hр² имеет молекулярный вес 169 000 и представляет собой более медленно мигрирующий компонент. Hр² отличается от Hр¹ строением одного пептида, содержащего гистидиновый и тирозиновый остаток, отсутствующий у гаптоглобина Hр¹ (Прокоп и соавт. 1960, 1961). Ген Hр¹ представлен двумя аллелями: Hр^{1F} и Hр^{1S} (Barnicot, 1961).

Удалось выделить серию множественных аллелей и среди альфа₂-глобулинов (Hirschfeld, 1959, 1961; Cleve и Bearn, 1962; Parker, 1963; Kirk, 1963, и др.). Наиболее широко распространены Gc¹ и Gc², более редко встречаются аллели Gc^{aborig}, Gc^{chip}, Gc^y, Gc^x. Согласно данным Hirschfeld и Beckman (1960), группа Gc¹ обнаружена у 54%, Gc²⁻¹ — у 39% и группа Gc²⁻² — у 7% обследованных.

Среди бета-липопротеинов выделены системы Ag, Lp и Ld. В зависимости от наличия или отсутствия Ag Allison и Blumberg (1961) разделили обследованных на две группы — Ag (a+) и Ag (a-). Полиморфизм по бета-полипротеинам системы Lp также изучен Blumberg (1962), который выделил Lp^a и Lp^b. В систему Ld входят аллели Ld(a+) и Ld(a-). Трансферрины представлены основным аллелем C и множеством редко встречающихся, имеющих локальное распространение. По данным Г. Е. Саттон (1961), трансферрины, образованные этими аллелями, отличаются друг от друга лишь одной аминокислотой.

Большое количество аллелей обнаружено в гамма-глобулинах групп Gm и Ipu, что обусловлено, вероятно, адаптивной ролью тонкого биохимического изменения структуры белка (Hermans, 1961; Ropartz, 1963, 1965, и др.).

Более или менее изученными являются также генетические структуры, контролирующие и определяющие синтез трансплантационных антигенов. В опытах на инбредных линиях мышей доказано наличие локусов тканевой несовместимости H-1, H-2, H-3 и др. (Snell, 1958; Owen, 1962; Steffen, Rosak, 1963, и др.). Антигены локуса H-2 присутствуют в большинстве нормальных тканей организма, больше всего в органах ретикулоэндотелиальной ткани (в печени, почках) и в очень малом количестве — в эритроцитах.

Генетический полиморфизм имеет место не только по группам крови, тканевым антигенам, белкам плазмы, но и по многим другим, менее изученным, белкам организма. Вещества, образуемые серией аллелей, столь близки друг другу, что образуют как бы ряд структурных аналогов, и различия между ними часто фиксируются лишь серологически, в виде изменений антигенных свойств.

В возникновении иммунологической несовместимости во время беременности могут иметь значение и особенности антигенного строения развивающегося плода. В период онтогенеза происходит сложная, эволюционно сложившаяся антигенная пе-

рестройка тканей и органов. В процессе развития плода отмечаются некоторые изменения антигенной видовоспецифичности плода (А. И. Исхаков, 1965). На ранних стадиях эмбриогенеза (6—9 недель) степень выраженности видовоспецифических свойств адекватна степени антигенности взрослых организмов. На 15—16-й и 35—40-й неделях развития антигенная видовоспецифичность зародышевых тканей выражена более отчетливо, чем у зрелых организмов. Помимо видовоспецифических и групповоспецифических антигенов, в процессе эмбриогенеза, по мере развития отдельных органов и тканей, появляются органоспецифические антигены, отличающиеся от антигенов соответствующих органов и тканей взрослого организма; обнаружены органоспецифические антигены печени, почек, селезенки, желудка и других органов (З. И. Ровнова, 1952; Н. И. Кузнецова, 1954; Cohen, 1950; Clayton, 1954; Ebert, 1955, и др.). На ранних стадиях эмбриогенеза происходит рекапитуляция антигенных свойств отдельных органов. Антигенные свойства сердца эмбриона человека в 6—7 недель оказались сходны с антигенной структурой сердца обезьяны резус (Р. Ф. Аверкина, 1960). Аналогичные сведения были получены и в отношении других органов. По мере развития зародыша это сходство уменьшается.

На определенных стадиях эмбриогенеза обнаруживаются также стадиоспецифические антигены, отражающие особенности течения обменных процессов (Ж. Г. Шмерлинг и В. Д. Успенская, 1955; Б. В. Конюхов, 1958; О. Е. Вязов, 1962). Стадиоспецифические антигены выявляются на самых ранних стадиях онтогенеза, уже в зиготе (О. Е. Вязов, 1957; Cooper, 1946; Sprag, 1953, и др.), затем существуют в течение какого-то периода и исчезают.

Существенные различия имеются и в белковом составе сыворотки крови у плода по сравнению с взрослым организмом. В сыворотке крови плода в значительно большем количестве, чем у взрослых индивидуумов, обнаруживаются кислый серомукоид или кислый гликопротеид, альфа₂-липопротеид (Schmidt, 1955; Jayle и Boussier, 1954; Hitzig, 1962, и др.). У плодов было выделено три типа эмбриоспецифических глобулинов, отсутствующие у матерей (С. С. Василейский и В. В. Яблокова, 1964; Ю. С. Татаринев и соавторы, 1967; Bodman, 1959). Различия сыворотки по трем эмбриоспецифическим глобулинам отмечаются на всех этапах онтогенеза человека (Ю. С. Татаринев и соавт., 1967). Многие другие белки, обнаруживаемые обычно в сыворотке крови, такие, как гаптоглобины, трансферрин, церулоплазмин, альфа₂-макроглобулин, бета₁-, бета₂-А и бета₂-М глобулины, у плода либо отсутствуют, либо содержатся в очень небольшом количестве (Ю. С. Татаринев и А. В. Афанасьев, 1963; В. А. Мошарев и Е. П. Фенина, 1967; Burtin и соавт., 1957; Scheidegger, 1962).

Ряд авторов считает ответственной за возникновение иммунологических взаимоотношений плаценту, которая состоит из разнородной, генетически не однозначной ткани — материнской и плодовой. Изучение антигенной структуры плаценты в большинстве работ производилось с точки зрения групповой принадлежности. Как показали исследования Oettingen, Witebsky (1928), Л. С. Волковой (1961), хориальная и децидуальная части плаценты содержат групповые антигены, идентичные материнским. По данным Д. С. Волковой, групповая дифференцировка амниона также аналогична материнской. Однако большинству исследователей не удалось обнаружить изоантигены в оболочках последа (Р. З. Чериковер и О. М. Земцова, 1932; Schmidt и Berger, 1933, и др.). Интересные данные о групповой принадлежности элементов последа получил наш сотрудник И. И. Климец (1967), разработавший методику послойной препаровки плодных оболочек. Автором было обнаружено, что в децидуальной ткани групповые антигены соответствуют изоантигенам крови матери. При гетероспецифической беременности в децидуа могут выделяться также и плодовые антигены. Хорион и амнион, очищенные от промежуточного слоя, не содержат групповых антигенов. В промежуточном слое, который представляет собой бесструктурное эмбриональное вещество, можно выявить антигены и плодового и материнского происхождения в достаточно высокой концентрации. Чем обусловлено подобное состояние, сказать трудно. Однако не исключено, что промежуточный слой между плодными оболочками активно участвует в реакциях, обуславливающих при беременности адапционный иммунитет.

В амниальной жидкости групповые антигены соответствуют группе крови плода и обнаруживаются в более высокой концентрации, чем в крови, и на более ранних сроках эмбриогенеза, начиная уже с 2—3-й недели, когда ни кровь, ни органы плода еще не дифференцированы в групповом антигенном отношении (Л. С. Волкова, 1955; Reich, 1932, и др.). Это дало основание П. Н. Косякову (1965) рассматривать клетки амниона как первую лабораторию иммуногенеза.

По данным И. И. Климца (1967) на ранних сроках беременности в околоплодных водах обнаруживаются лишь антигены плода, на более поздних сроках могут быть выявлены и антигены матери. Возможность проникновения групповоспецифических антигенов матери в околоплодные воды особенно увеличивается во время родов. Антигены, содержащиеся в околоплодных водах, по мнению Л. С. Волковой (1967), играют роль защитного фактора, нейтрализуя антитела материнской крови и предупреждая, таким образом, развитие серологического конфликта.

Антигенная структура плаценты очень сложна и не исчерпывается наличием лишь групповых антигенов. Впервые

в 1953 г. Каким удалось выделить из человеческой плаценты две полисахаридные фракции, вызывавшие образование антител при введении их кроликам. Затем были выявлены в зоне гамма-глобулинов еще 2 плацентарных органоспецифических белка, оказавшихся неидентичными гамма-глобулинам сыворотки крови матери (Subrachmanyan и Mauger, 1959). Изучение в онтогенезе показало, что на ранних сроках развития плацента содержит 5—6 антигенов, расположенных в основном в зоне преальбуминовой, альбуминовой и альфа-глобулиновой фракций. В процессе развития появляются новые компоненты, и число плацентарных антигенов увеличивается до 10. Были выделены также стадиоспецифические антигены, которые на ранних стадиях онтогенеза обнаруживались в зоне преальбуминов (до 6 недель беременности), а затем в зоне между альфа₂- и бета-глобулинами (Д. Мужной, 1963).

В сыворотке крови беременных женщин были выявлены специфические антигены различных органов плода и плаценты. Для обнаружения их применялись различные антисыворотки. Известно, что характер иммунной антисыворотки определяет возможности выявления определенного антигена. Для исследования были использованы антисыворотки против нормальной антисыворотки человека, сыворотки крови здоровых беременных, плаценты, различных органов плода.

Помимо характера специфических антисывороток, при проведении антигенного анализа приходится учитывать также то, что в каждом случае речь идет о сложном наборе антигенов, включающем десятки индивидуальных компонентов. Иммунные антисыворотки также содержат очень сложный набор всевозможных антител. Большинство применяющихся серологических методов дает лишь суммарное представление об этом, что очень затрудняет сопоставление и сравнение данных, полученных отдельными авторами. Кроме того, различные методы выявляют разные группы антигенов. Реакция преципитации хорошо обнаруживает белковые и полисахаридные комплексы, реакция связывания комплемента дополнительно выявляет еще и липоидные антигены. Реакцией пассивной гемагглютинации и цитотоксичности определяют клеточные антигены.

Анализ индивидуальных антигенов и сравнение антигенного родства отдельных компонентов хорошо осуществляется с помощью метода преципитации в агаре. Каждая пара реагентов образует отдельные полосы преципитации, которые соответствуют минимальному числу комплексов антиген — антитело. Применение моноспецифических (истощенных) антисывороток делает этот метод еще более полноценным. Высокой разрешающей способностью отличается метод иммуноэлектрофореза, который сочетает возможности метода преципитации в агаре с определением электрофоретической подвижности, химической

природы и ферментативной активности (Grabar и Williams, 1953; Uriel и Scheidegger, 1955; Grabar и Burtin, 1962).

Впервые плацентарный белок в сыворотке крови здоровых беременных был выявлен в 1958 г. Olivelli и Ruggieri, с помощью гетероспецифической антисыворотки против плацентарной ткани, истощенной сывороткой крови здоровых небеременных женщин. У здоровых небеременных полоса преципитации не обнаруживалась. У беременных линия преципитации определялась, начиная с 5 месяцев беременности и до конца беременности, а также в крови родильниц при исследовании спустя 18 часов после родов. Иммуноэлектрофоретические исследования позволили авторам уточнить, что плацентарный органоспецифический белок располагается в зоне альфа-глобулинов, является протеидом с высоким содержанием полисахаридов и не идентифицируется ни с изоагглютиногенами анти-А и анти-В, ни с хориогионином.

Дальнейшие исследования показали, что в сыворотке крови здоровых беременных можно обнаружить до 3 органоспецифических плацентарных белков. Один из них оказался идентичным хориогионину. Плацентарные антигены обнаруживались также в сыворотке крови плодов на разных сроках развития, начиная с 14 до 40 недель. В крови взрослых людей они отсутствовали (Мужная, 1963).

При проявлении иммунограмм здоровых беременных женщин антисывороткой против сыворотки крови нормального человека выявлялись две специфические полосы преципитации (Hirschfeld и Söderberg, 1960), идентификации авторами не производились. Во всяком случае, поскольку дуги преципитации образовывались с антисывороткой против нормальной сыворотки человека, этот антиген должен непременно содержаться в нормальной сыворотке человека, возможно, в подпороговых количествах, не свидетельствуя о появлении аномальных белков.

Исследования с помощью антисыворотки против сыворотки крови здоровых беременных женщин у женщин с нормальным течением беременности также выявляли две полосы преципитации, которых не было у небеременных (McLagen и соавт., 1959). Антисыворотка была предварительно истощена сывороткой крови здоровых небеременных женщин, которая добавлялась непосредственно в среду в момент самой диффузии. Выявленные специфические субстанции не являлись ни хориогионином, ни изоагглютинином анти-А и анти-В, так как обнаруживались в одинаковой степени в крови беременных с различной групповой принадлежностью.

Wilken (1963), применяя антисыворотку против сыворотки крови здоровых беременных женщин, выявил лишь одну дополнительную полосу преципитации. С помощью цельной антисыворотки у здоровых беременных женщин обнаруживалось от 16

до 18 полос преципитации. После истощения антисыворотки у беременных появлялась одна полоса преципитации, которая отсутствовала на иммуноэлектрофореграммах у здоровых небеременных. Специфическое вещество, обладающее свойствами антигена, выявлялось в сыворотке крови беременных женщин, начиная с 6 месяцев беременности вплоть до родов, а также спустя 3 недели после родов. По мнению автора, это вещество является альфа₂-липопротеидом. Идентификация проводилась с экстрактом плаценты, прогестероном и хориогонином. Двойная диффузия по Ухтерлони не выявила родства ни с одним из этих компонентов. Это вещество не было обнаружено в околоплодных водах и в крови пуповины.

Выявление в сыворотке крови беременных женщин дополнительных полос преципитации показывает, что в крови беременных содержатся компоненты, которые не обнаруживаются у небеременных или содержатся у них в очень низкой концентрации. Иммунологическая характеристика показала, что эти компоненты являются антигенами или гаптенами и содержатся в достаточно высокой концентрации, способной образовывать нерастворимые комплексы — преципитаты. Число выявленных преципитатов соответствует минимальному количеству компонентов, ответственных за различие между здоровыми небеременными и беременными женщинами, так как иммунная антисыворотка может не содержать антитела ко всем без исключения компонентам, содержащимся в сыворотке крови беременных женщин. Возможно также наложение и слияние дуг преципитации, особенно при использовании метода диффузии в агаре по Ухтерлони.

Кроме иммунологической специфичности, компоненты, ответственные за антигенное отличие сыворотки крови беременных и небеременных женщин, могут быть дифференцированы и по другим признакам — по электрофоретической подвижности, физиологической активности и химическим свойствам. Методом электрофореза на крахмальном геле в зоне альфа₂-глобулинов была обнаружена фракция, которой нет у небеременных; она была названа «фракцией беременности» (Smithies, 1955). Эта «зона беременности» не связана с ранее описанными типами гаптоглобинов, детерминированных наличием гомозигот Hr^1/Hr^1 , Hr^2/Hr^2 или гетерозиготами Hr^1/Hr^2 , групповой дифференциацией крови. Специфическая белковая зона беременности была обнаружена у 82% и отсутствовала у 18% обследованных беременных. Эта зона не была выявлена ни у одного здорового мужчины и здоровой небеременной женщины. Расовая принадлежность не оказывала влияния на частоту выявления «фракции беременных». По мере увеличения срока беременности увеличивалась частота выявления фракции: в I триместре она обнаруживалась в 10%, во II — в 69%, в III — в 80%. До 9 недель протеиновая «зона беременности» не выявлялась. В родах «фракция беременности» об-

наруживалась несколько реже, чем у беременных в III триместре. В послеродовом периоде частота выявления этой фракции постепенно уменьшалась. В крови плодов «фракция беремености» не была выявлена (Afonso и Fagnan, 1964; А. В. Азявчик, 1967). Антигены, выявляемые с помощью антисывороток против плаценты, сыворотки крови небеременных и беременных женщин одинаково часто выявлялись у здоровых беременных и у больных токсемикозом. Проведенные исследования, отчетливо демонстрируя антигенную неидентичность сыворотки крови небеременных и беременных женщин, тканей и органов плодового и материнского организма, не смогли выявить каких-либо антигенов, специфических для поздних токсемикозов беременных. Это вполне можно объяснить тем, что большинство примененных антисывороток не было пригодно для изучения патологической сыворотки женщин, страдавших поздним токсемикозом беременных. Антисыворотки к нормальным органам и тканям могли выявить у больных поздним токсемикозом беременных детерминантные группы только тех антигенов, которые характеризовали антигенные свойства нормальных тканей.

П. Г. Жученко (1964, 1966) провел сравнение антигенной структуры плаценты здоровых беременных и больных поздним токсемикозом с помощью реакции анафилаксии с десенсибилизацией. Морские свинки сенсibilizировались экстрактом плаценты и сывороткой крови больных поздним токсемикозом беременных. Через 3 недели, когда наступала максимальная сенсibilизация, производили десенсибилизацию животных инъекцией сыворотки крови или плаценты здоровой беременной при строгом соблюдении одногруппности контрольного и исследуемого материала. Полнота десенсибилизации проверялась введением антигенов здоровых беременных женщин, на которое животные уже не реагировали. Разрешающее введение сыворотки крови больных поздним токсемикозом в 30 из 33 опытов сопровождалось анафилактической реакцией. Введение 16 морским свинкам экстрактов плаценты беременных, страдавших токсемикозом, у 15 экспериментальных животных вызывало анафилактическую реакцию I степени и у одного — реакцию II степени, что свидетельствовало о наличии у больных новых антигенов по сравнению со здоровыми. Аналогичные опыты были поставлены с сывороткой крови беременных и небеременных женщин, которые показали изменения антигенных свойств сыворотки крови у женщин с наступлением беременности.

При обсуждении данных, полученных с помощью реакции анафилаксии, встает вопрос о характере обнаруженных различий. Они могут иметь качественный характер, но могут быть обусловлены и количественными изменениями.

Применение для исследования антисывороток, полученных иммунизацией сывороткой крови больных поздним токсемикозом,

позволило обнаружить патологические компоненты, которые отсутствовали у здоровых беременных. С. С. Василейский и И. П. Иванов (1964) провели антигенный анализ сыворотки крови больных поздним токсикозом беременных методом сопряженного стереоиммуноэлектрофореза, проявляя стереоиммуноэлектрофореграммы антисывороткой, полученной иммунизацией кроликов сывороткой больных поздним токсикозом беременных. На срезах стереоиммуноэлектрофореграмм, соответствующих альфа-глобулиновой фракции, была обнаружена лишняя линия на стороне сыворотки крови больных поздним токсикозом. Если сравнивались электрофореграммы двух здоровых беременных женщин, то на срезах с обеих сторон имелось одинаковое число преципитатов и одноименные линии сливались. Через 4 месяца после родов описанные различия исчезали. Природа выявленного патологического компонента не была выяснена. Авторы предполагают, что выявленный компонент может быть продуктом метаболизма плаценты или эмбриональным белком, во всяком случае, имеющим какое-то значение в развитии ряда патологических проявлений поздних токсикозов беременных.

Нами (Л. Г. Сотникова, 1967) антигенные особенности сыворотки крови здоровых беременных и больных поздним токсикозом беременных были изучены с помощью антисыворотки против альфа-глобулинов, выделенных из сыворотки крови больных поздним токсикозом беременных.

Выделение альфа-глобулинов проводилось с помощью препаративного электрофореза в крахмальном блоке, описанного В. Д. Успенской. Метод электрофореза в крахмальном блоке, впервые описанный Kunkel и Slater (1952), является одним из видов зонального электрофореза и позволяет получить электрофоретически гомогенные фракции из сложной белковой смеси.

Иммунизация взрослых кроликов весом в 2—3 кг альфа-глобулинами, выделенными из сыворотки крови больных поздним токсикозом беременных, проводилась в течение 3 недель с интервалом в 7 дней, с последующей реиммунизацией через месяц. При проведении иммунизации учитывалось общее содержание белка в альфа-глобулиновой фракции; на одну инъекцию кролики получали 80,0—94,5 мг белка в 10—14 мл веронал-мединалового раствора, ревакцинация значительно усиливала продукцию антител. В результате первичной иммунизации регионарные лимфатические узлы приобретают специфически повышенную чувствительность к определенному антигену. Последующие инъекции как бы проявляют скрытые иммунологические потенции регионарных лимфатических желез, которые реализуются затем в виде ревакцинаторной реакции (Л. Н. Фонталин, 1967). При этом значительно увеличивается число клеток, синтезирующих антитела (Leduck и соавт., 1955; Nossal, 1959, и др.).

Иммунизация у части кроликов была проведена с применением стимулятора Фрейнда, у отдельных животных без адьюванта. Стимулятор Фрейнда состоит из туберкулезных микобактерий (или убитой вакцины БЦЖ), вазелинового масла и ланолина. Этот комплексный антиген депонируется в тканях и оказывает выраженное иммуногенное действие, активируя плазмотитарную реакцию и лимфоидную гиперплазию.

Как при применении стимулятора Фрейнда, так и без него была получена специфическая антисыворотка против альфа-глобулинов с достаточно высоким титром антител. Полученная антисыворотка была подвергнута лиофилизации, которая не снижала иммунологической активности антиальфа-глобулиновой антисыворотки.

Антихориальная антисыворотка, необходимая для проведения опытов, была получена иммунизацией кроликов обоего пола, весом 2000—3000 г, хориогонином, выпускаемым фирмой «Рихтер». Хориогонин вводился животным в количестве 3000 ед. подкожно, а части животных — внутривенно, пятикратно с интервалом в 7 дней. Реиммунизация была проведена спустя 1 месяц. У части кроликов иммунизация была проведена с применением адьюванта Фрейнда.

Для антигенного анализа сыворотки крови здоровых беременных и больных поздним токсикозом был использован метод иммуноэлектрофореза, который проводился при силе тока 80 *ма* и напряжении 180—200 *в* в течение 10—15 минут по методу, описанному А. И. Гусевым и В. С. Цветковым (1961).

Проявление иммуноэлектрофореграмм проводилось как цельной, так и истощенной антисывороткой. Истощение проводили очень тщательно: к 0,2 *мл* антиальфа-глобулиновой антисыворотки добавляли сыворотку крови нескольких здоровых небеременных женщин под контролем реакции преципитации в агаре. Отсутствие полос преципитации с тем же антигеном свидетельствовало о полном истощении. Затем к оставшемуся объему антисыворотки добавляли сыворотку небеременных женщин в выявленном соотношении. Смесь оставляли на 1 час в термостате при 37°, а потом в холодильнике на 24—48 часов.

Полосы преципитации появлялись обычно довольно быстро, и уже через 18—24 часа практически все реакции преципитации заканчивались.

Имуноэлектрофоретические исследования были проведены у 137 женщин, из них у 67 больных поздним токсикозом беременных при сроке беременности 30—40 недель, у 60 здоровых беременных тех же сроков беременности и у 10 здоровых небеременных женщин.

При зональном электрофорезе на агаре у здоровых беременных и особенно у больных поздним токсикозом нами были выявлены существенные изменения белкового состава сыворотки

крови, причем эти изменения касались отдельных белков в различной степени: содержание альфа₁-, альфа₂- и бета-глобулинов увеличивалось, а альбуминов — уменьшалось. Электрофоретическая подвижность белков в агаровом геле, благодаря высокому содержанию жидкости, близка к их подвижности в аппарате Тизелиуса. В то же время структура геля уменьшает свободную диффузию веществ. Аналогичные сдвиги в составе сывроточных протеинов были обнаружены и в многочисленных исследованиях, выполненных с помощью метода электрофореза на бумаге. Несколько отличные данные были получены в отношении гамма-глобулинов у больных поздним токсикозом беременных. Если по данным электрофореза на бумаге содержание гамма-глобулинов остается нормальным или уменьшается, то при электрофорезе на агаре относительное их содержание отчетливо увеличивается.

Проявление иммуноэлектрофорограмм здоровых беременных антиальфа-глобулиновой сывроткой, полученной иммунизацией кроликов альфа-глобулинами крови женщин, больных поздним токсикозом беременных, обнаруживало от 4 до 5 полос преципитации.

С помощью моноспецифической антисыворотки против альфа-глобулинов сывротки крови больных поздним токсикозом беременных ни у одной здоровой беременной не было выявлено на иммуноэлектрофорограммах дуг преципитации. Не были обнаружены специфические преципитаты и у здоровых небеременных женщин.

Имуноэлектрофоретические исследования у больных поздним токсикозом беременных нами проводились также с цельной и с истощенной антисыворотками. Внесение антиальфа-глобулиновой антисыворотки после зонального электрофореза на агаре белков сывротки крови больных женщин приводило к образованию дуг преципитации, число которых у отдельных больных варьировало от 3—4 до 7—8. При применении моноспецифической антисыворотки у всех 67 больных поздним токсикозом беременных была обнаружена ясная линия преципитации, которая, как выявило сопоставление с данными электрофореза на агаре, соответствовало зоне миграции альфа-глобулинов. При параллельном проявлении антиальфа-глобулиновой и антихориальной антисыворотками у больных поздним токсикозом выявлялись две дуги преципитации.

При сопоставлении иммуноэлектрофоретической картины с клиническими проявлениями поздних токсикозов беременных одинаково четкие положительные результаты были получены как при легких, так и при тяжелых формах нефропатии. Поэтому, в какой степени изменения иммуноэлектрофоретической картины служат отражением клинических проявлений поздних токсикозов беременных, установить не удалось.

Проводимая терапия не изменяет иммуноэлектрофоретическую картину. После проведения лечения аминазином, сернокислой магнезией, резерпином, гипотиазидом, назначения различных витаминов, богатой белком диеты на иммуноэлектрофоретических граммах по-прежнему отчетливо выявляются дуги преципитации.

Природа антигена, вызвавшего образование дуги преципитации у больных поздним токсикозом беременных, неясна. В зоне альфа₁- и альфа₂-глобулинов содержится большое количество антигенов: альфа₁A-, альфа₁B-, альфа₁C-глобулины, гаптоглобин, альфа₂-макроглобулин, церулоплазмин-липопротеид и много других альфа-глобулинов.

Возникновение дополнительной полосы преципитации может быть обусловлено увеличением содержания нормальных компонентов сыворотки крови, что приводит к видимой преципитации, не указывая на появление каких-либо аномальных белков.

Во время беременности увеличивается концентрация многих специфических белков: церулоплазмينا (Г. П. Максимов, 1967; В. А. Мешарев, 1968; Rich и Beagn, 1958; Kuczynska и Kuczynska, 1964; Simmons и Ozerkis, 1967, и др.), транскортин (Slaunwhite и Sandberg, 1959), тироксинсвязанного белка (Dowling и соавт., 1955, и др.), прогестерона, эстрогенов, окситоциназы и многих других веществ (Page и соавт., 1961; Semm и Bernhard, 1963, и др.).

Как показали электрофоретические исследования в крахмальном геле, большинство из этих компонентов обладает иной подвижностью, чем «фракция беременности». Церулоплазмин мигрирует в постальбуминовой зоне (Martin, 1962), тироксинсвязанный белок следует за альбуминами (Rich и Beagn, 1958), транскортин имеет подвижность альфа₁-глобулинов (Putman, 1960). Окситоциназа (цистинаминопептидаза-САР) при электрофоретическом исследовании на крахмальном геле дает две полосы: САР-1 и САР-2. САР-1 движется быстрее, чем «фракция беременности», САР-2 имеет почти ту же скорость, что и «зона беременности». Ряд авторов (Afonso и соавт., 1964; Wilken, 1966, и др.) считают вполне возможным, что в образовании «зоны беременности» принимает участие окситоциназа. По данным ряда авторов, содержание ее увеличивается во время беременности и очень резко уменьшается после родов. Уменьшается содержание цистин-аминопептидазы (окситоциназы) и при токсикозе беременных (Josephides и Turkington, 1967). В настоящее время обсуждается также возможная роль в образовании «фракции беременности» комплекса эстрогенов с белками плазмы, тем более, что этот комплекс обладает выраженным антигенным действием (Beiser и соавт., 1959). По мнению Wilken, это предположение маловероятно, так как эстрогены (прежде всего эстриол) в очень высоких концентрациях содер-

жаты в околоплодных водах и в крови пуповины (Diezfallusy и Lauritzen, 1961), в то время как в околоплодной жидкости и крови пуповины антигены не были выявлены.

Не является этот фактор, по-видимому, и бета-липопротеидом. Kieger и Hawerland (1964), проводившие исследования методом Ухтерлони у 503 беременных, не обнаружили ни в одной сыворотке специфических антител. Исследования при поздних токсикозах беременных авторами не проводились.

Выявление специфических антигенов нормальных органов и тканей плода и плаценты в токе крови матери ставит вопрос об их участии в возникновении поздних токсикозов беременных. От ответа на него во многом зависят клинические перспективы изучения иммунологии беременности. По мнению О. Е. Вязова, появление стадиоспецифических антигенов характеризует нормальный ход эмбриогенеза, регулируя синтез белка в развивающихся тканях зародыша. Возможно, такую же регулирующую роль играет появление и антиорганых антител.

А. И. Исхаков (1965), изучавший образование стадиоспецифических антител к тканям сердца у беременных, страдающих нарушениями сердечно-сосудистой системы (врожденными и приобретенными пороками сердца), установил, что процессы антителообразования к тканям органов плода резко изменяются. Ни у одной беременной с пороком сердца не было обнаружено стадиоспецифических антител к тканям сердца, в то время как сыворотка здоровых беременных давала с экстрактами реакцию преципитации, начиная с 6—7 недель беременности. При сроке беременности 35—40 недель преципитаты обнаруживались регулярно и с большой четкостью в реакции с экстрактами тканей сердца плодов 15—19 недель и 35—40 недель, более слабо реагируя с тканями взрослых людей. Исследования у детей, родившихся от больных матерей, выявили в дальнейшем значительные отклонения от нормы в деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем. Наиболее частой аномалией являлась блокада правой ножки пучка Гиса. Автор считает, что отсутствие стадиоспецифических антиорганых антител может быть связано как с изменениями процесса нормального формирования антигенной специфичности в тканях плода, так и с нарушениями, происходящими в организме матери.

Нам кажется, что данные, полученные А. И. Исхаковым (1965), можно рассмотреть с позиций иммунологического феномена усиления (enhancement). Было обращено внимание на то, что при трансплантации перевиваемых опухолей возникает очень своеобразное явление, заключающееся в способности антител индуцировать быстрый рост опухоли. По данным G. Möller и E. Möller (1962), такой способностью вызывать феномен усиления обладают только антитела в низкой концентрации, высокая же концентрация антител тормозит рост опухоли.

Возможно, этот иммунологический механизм, возникший в процессе эволюции, играет определенную роль и в развитии плода. Во время беременности антитела, вырабатываемые в оптимальной концентрации, могут способствовать развитию плода и нормальному течению беременности. Высокий титр антител, отмечаемый у больных поздним токсикозом, может оказывать отрицательное действие на плод и при наличии других предрасполагающих факторов вызывать более раннее прерывание беременности, что в клинической практике нередко и наблюдается.

Нарушения процесса нормального формирования антигенной специфичности могут быть обусловлены и генетическими факторами. Генетический контроль антителогенеза очень сложен и пока не ясен. Известно, что все клетки несут тождественную генетическую информацию, процесс дифференцировки тканей и синтеза белка обусловлен, по-видимому, тем, что соблюдается последовательность функций определенных генов. При некоторых патологических состояниях в тканях эта последовательность может быть нарушена, начинают функционировать «несвойственные» им гены и вырабатываться неспецифические для них белки. В этом аспекте очень интересны данные В. А. Иванова и соавт. (1969), которые обнаружили в процессе регенерации печени крыс при частичной гепатэктомии увеличение содержания гетероорганных антигенов, в частности органоспецифических почечных антигенов.

Ткани почек и плаценты у больных поздним токсикозом дают перекрестную реакцию, что свидетельствует об их антигенном родстве. Возможно, это связано с нарушением функции определенных генов и появлением в плаценте антигенов, обычно свойственных почкам.

Вполне допустимым также является предположение, что активное действие оказывают патологические белковые компоненты, выявляемые у больных поздним токсикозом беременных. На основании имеющихся сведений трудно ответить на вопрос, является ли ответственным за возникновение иммунологического конфликта один какой-либо антиген или совокупность антигенов различных органов и тканей плода или плаценты, т. е. имеет ли значение степень чужеродности плода для матери.

Возможно, что в ответной иммунной реакции материнского организма некоторые из выявленных антигенов плода могут иметь второстепенное значение, а отдельные антигены играть активную роль в возникновении клинических проявлений иммунной несовместимости. Вероятнее всего, такими антигенами могут быть белки сыворотки крови, видовая индивидуальность которых выражена наиболее отчетливо (Bogsook, 1950). Очень важным моментом следует считать выявление наследственного полиморфизма белков, существование множественных аллелей, определяющих многообразие белковых молекул. Необходимо

принять во внимание и более легкое проникновение белков сы-
воротки крови в ток крови матери, большую их доступность для
воздействия антител. Возможно, что генетически обусловленные
различия сывороточных протеинов, а именно α_2 -глобулинов, на-
личие различных аллелей белковых компонентов сыворотки кро-
ви матери и плода могут привести к изоиммунизации матери
антигенами плода. Генетическая основа остается пока невыяс-
ненной и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, рассматривая поздние токсикозы беремен-
ных с позиций иммунологического конфликта в широком биоло-
гическом значении, обусловленном антигенной несовмести-
мостью матери и плода, можно считать, что проявления за-
болевания зависят от многих факторов. Поэтому в сложной
полиэтиологической природе поздних токсикозов беременных
определенное значение имеют и эпигеномная изменчивость и
процессы отбора на уровне клеточных популяций в плаценте
(Г. Д. Головачев, 1967).

Безусловно, все антигены плода являются в одинаковой сте-
пени специфичными и чужеродными для матери. Но роль их
в возникновении иммунной реакции может быть различна. Хо-
рошо известна неодинаковая значимость в развитии трансплан-
тационного иммунитета различных локусов гистосовместимости.
Snell (1958) при исследовании коизогенных пар мышей обнару-
жил, что основное значение в феномене тканевой несовмести-
мости имеет локус H-2, контролирующий синтез сильных транс-
плантационных антигенов. Локус H-2 имеет сложное строение,
он состоит из нескольких связанных между собою генов, кото-
рые ведут себя как аллеломорфы одного гена (Stimpfling и
Snell, 1961). Наследование этого локуса доминантное. Более
слабые антигены определяются наличием локусов H-1, H-3, H-4,
H-5, H-6 и др. (Snell, 1957, 1959; Amos и соавторы, 1963, и др.).

Совершенно очевидно, что во время беременности мы на-
блюдаем одновременное существование двух генетически раз-
личных систем, разделенных в плаценте тонкой мембраной, че-
рез которую вполне возможно проникновение изоантигенов
плода в ток крови матери. Барьер, разделяющий ток крови ма-
тери и плода, состоит только из эпителия трофобласта или син-
тиция, соединительной ткани хориона и эндотелия капилляров.
В терминальных ворсинках хориальная соединительная ткань
часто отсутствует, и кровеносные системы матери и плода раз-
деляются всего двумя одноклеточными мембранами. Поэтому
в токе крови матери, начиная со 2-го месяца беременности, об-
наруживаются различные элементы плодного яйца — эритроци-
ты плода, клетки трофобласта и др. (Douglas и соавторы, 1959;
Krieg и соавторы, 1966, и др.).

Выявление в крови беременных циркулирующих антигенов
плода и плаценты показывает возможность развития иммунных

реакций несовместимости, инъецированных генетически детерминированными антигенными особенностями организмов матери и плода.

Заканчивая этот раздел, можно отметить, что в изучении проблемы патогенеза поздних токсикозов на современном этапе особенно перспективными кажутся следующие три аспекта: 1) иммуногенетический, 2) генетический, 3) молекулярно-генетический.

Имуногенетический аспект рассмотрен нами выше.

Генетический аспект касается проблем, связанных с наследственной предрасположенностью индивидуумов к токсикозам, в частности с изучением эволюции внутриутробных взаимодействий в филогенезе и генетических систем, ослабляющих неблагоприятное проявление несовместимости между организмами матери и плода. Очевидно, в эволюции плацентарных млекопитающих немаловажную роль играл фактор положительного отбора самок с благоприятно протекающей беременностью. Тот или иной наследственный признак, способствующий наступлению токсикоза, оказывался неадаптивным и не закреплялся в процессе естественного отбора. Наследственные признаки, затрудняющие наступление токсикоза, в процессе отбора закреплялись. В процессе эволюции накапливались генетические системы, направленные против неблагоприятных сторон проявления несовместимости между организмами матери и плода. Подобные генетические системы, очевидно, могут детерминировать самые разнообразные признаки, начиная, например, от определенного антигенного состава эритроцитов плода и кончая пищевыми инстинктами самок во время беременности.

Предположим, например, что в эритроцитах эмбриона человека содержится белок X, вызывающий при определенной концентрации токсикоз. Тогда, при наличии полиморфизма по АВО системе, адаптивными окажутся следующие признаки: «высокий титр нормальных изоагглютининов» и «повышение титра нормальных изоагглютининов при последующих беременностях». При высоком титре анти-А и анти-В антител у матери А, В или АВ эритроциты плода будут элиминироваться из кровяного русла матери раньше, чем белок X достигнет пороговой концентрации. Повышение титра этих изоагглютининов при последующих беременностях будет также снижать вероятность наступления токсемии. В действительности, очевидно, имеется огромное количество факторов, ослабляющих проявление несовместимости и образующих сложный механизм адапционного иммунитета беременных, несовершенство или повреждение которого приводит к развитию токсикоза.

Молекулярно-генетическая теория антителообразования и иммунитета заставляет пересмотреть некоторые сложившиеся представления по иммунологии токсикозов беременных. На мо-

лекулярном уровне этиологическими факторами токсикозов могут быть соматические мутации в иммунокомпетентных клетках матери или в некоторых клетках плода. Действительно, в процессе эволюции плацентарных млекопитающих могли быть использованы делеции хромосом (отсутствие матрицы для синтеза соответствующего антитела) в качестве механизмов, регулирующих иммунобиологический конфликт между матерью и плодом. Поливариантность считывания генетической информации, эпигеномная изменчивость соматических клеток также могут оказаться теми фундаментальными механизмами, которые лежат в основе патогенеза токсикозов. Необходимо отметить, что упомянутые категории процессуально связаны с такими уже «немолекулярными» явлениями, как регенерация и гормональная регуляция деятельности клеток.

akusher-lib.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

В клиническом течении позднего токсикоза беременных в последнее время выявился ряд существенных изменений, которые должны определить наш принципиальный подход при оценке состояния таких больных, выборе метода лечения, способа родоразрешения и пр. Укажем только на некоторые наиболее существенные и часто встречающиеся изменения симптоматики токсикоза второй половины беременности.

1. Классическое представление о наличии триады Цангемейстера (отеки, альбуминурия, гипертония) как обязательном симптомокомплексе выраженного токсикоза, при котором могут развиться припадки эклампсии, потеряло свое клиническое значение. В главе о классификации мы указывали, что в настоящее время нередко наблюдаются моносимптомные формы токсикоза или такие, при которых более или менее отчетливо выражен один симптом, чаще всего это будет протеинурия или гипертония, в то время как другие проявления выражены значительно слабее или даже совсем отсутствуют. Однако это не значит, что подобная форма токсикоза обязательно будет протекать благополучно и не вызовет отрицательных последствий у матери и ребенка. Те случаи эклампсии, которые возникают в учреждениях в момент родов, чаще всего именно так и протекают: до родов у этих больных не устанавливается ничего типичного, что могло бы свидетельствовать о возможности наступления припадков эклампсии.

2. Само проявление эклампсии тоже стало иным. Характерным для эклампсии в настоящее время является относительно малое количество припадков, что в основном, вероятно, можно поставить в зависимость от предварительного наблюдения женскими консультациями за беременными и предпринятых ими оздоровительных мер. Однако эта особенность течения эклампсии, по-видимому, зависит и от других причин. Следует отметить, что тяжесть состояния больной и последующее состояние ее здоровья не всегда, как, впрочем, это и раньше было, нахо-

дится в полном соответствии с количеством имевшихся припадков. Наименее благоприятно возникновение эклампсии после родов, что свидетельствует часто о столь глубоких изменениях, что даже родоразрешение не может привести к купированию патологического процесса. Как правило, послеродовая эклампсия развивается у женщин, страдавших во время беременности нефропатией. По данным З. В. Новиковой (1967), эклампсия развилась на фоне нефропатии лишь у 54% женщин, у $\frac{1}{3}$ больных симптомы токсикоза были очень незначительны. Обычно родоразрешение купирует эклампсические припадки. Прогноз при эклампсии значительно ухудшается при появлении высокой температуры, свидетельствующей о расстройстве терморегуляции, а также при тахикардии, резкой гипотонии, уменьшении диуреза. Эти симптомы характерны для кровоизлияния в мозг. Нередко при эклампсии возникают осложнения со стороны дыхательных путей. Эти осложнения встречаются тем чаще, чем длительнее протекает заболевание и чем больше число припадков. Во время судорог возникает состояние гипоксии, обусловленное, во-первых, усиленным потреблением кислорода мышечной тканью во время судорог, во-вторых, иногда наблюдающейся аспирацией рвотных масс, в-третьих, снижением вентиляционной способности легких за счет бронхита и бронхопневмонии. При эклампсии может развиваться паралич дыхательного центра вследствие петехиальных кровоизлияний в продолговатый мозг или его отека. При нарушении легочных компенсаторных механизмов к метаболическому ацидозу, имеющемуся у больных поздним токсикозом, присоединяется респираторный ацидоз. В свою очередь, ацидоз снижает способность тканей воспринимать кислород, и гипоксия нарастает (Gerber, 1967).

Теперь также, по-видимому, чаще стали наблюдаться так называемые бессудорожные формы эклампсии (*eclampsia sine eclampsia* — старых авторов), когда во время родов трагическая развязка наступает при остановке дыхания без видимой на то причины. На секции в подобных случаях находят типичные для тяжелого токсикоза изменения паренхиматозных органов (печени, почек). Такое течение заболевания остро ставит вопрос о более совершенной диагностике стертых форм токсикозов, которые также составляют одну из особенностей клинического течения токсикозов.

3. К числу стертых форм токсикозов следует отнести прежде всего так называемые скрытые отеки, возникающие вследствие нарушения водно-солевого обмена. Внешне это состояние ничем особенно не проявляется, т. е. наличие отеков не выявляется, но при очередном взвешивании обнаруживается, что прибавка в весе превышает обычную за определенный срок в $1\frac{1}{2}$ —2 раза, после чего показатели веса могут стабилизироваться. Если это обстоятельство, т. е. прибавка в весе, не будет учтена и

соответствующих мер не будет предпринято, то постепенно может сформироваться выраженная форма токсикоза, которая чаще всего и проявляется во время родов.

Задержка воды в тканях организма отмечается и при нормальной беременности, однако она не превышает 4—5 л (Rottger, 1954). При позднем токсикозе беременных задержка увеличивается в 2 раза (8—10 л). Известное диагностическое значение имеет определение суточного диуреза мочи, уменьшение которого свидетельствует о задержке воды в организме. Важность выявления скрытых отеков в профилактике тяжелых форм токсикоза достаточно убедительно показана К. М. Баженовой (1960) на материале женских консультаций г. Ленинграда.

4. Несравнимо чаще в настоящее время стали наблюдаться осложненные формы токсикоза, возникающие на фоне других заболеваний. Наиболее часто встречается сочетание токсикоза с сердечно-сосудистой патологией (гипертонической болезнью и пороками сердца) и заболеваниями печени.

При дифференциальной диагностике в таких случаях возникают большие трудности, связанные с решением вопроса о том, что является ведущим при данном патологическом течении беременности — токсикоз или те изменения, которые наступают в течении основного заболевания при беременности. Нередко длительное безуспешное лечение якобы токсикоза может быть обусловлено именно тем, что без внимания осталось основное заболевание. Впрочем, бывает и наоборот. Следовательно, всестороннее обследование таких больных поможет правильной трактовке заболевания и послужит залогом успешного лечения его.

5. Сейчас зачастую наблюдаются атипические формы, в которых преобладают сосудистые нарушения, в частности это гипертония, развивающаяся либо на фоне нормотонии, либо гипотонии. В последнем случае показатели артериального давления часто бывают неустойчивыми, меняющимися на протяжении суток, особенно резко во время родов. Следовательно, речь может идти о своеобразной сосудистой дистонии (И. И. Бенедиктов и А. С. Галева, 1964). Еще более разительным примером атипического течения токсикозов является тяжелая интоксикация, скрыто протекающая до родов и проявляющаяся в последовом или раннем послеродовом периоде (при наличии умеренного кровотечения) колаптоидным состоянием, свойственным остро развивающейся тромбозэмболической болезни. На секции, кроме тяжелого поражения печени, ничего характерного для токсикоза не обнаруживается.

В настоящее время выявились еще некоторые особенности клинического течения отека беременных (*hudsaps gravidarum*). Оказалось, что отеки беременных не всегда проявляются в том виде, в котором мы их обычно себе представляем. По-видимому,

отеки, связанные с беременностью (исключая сердечные и почечные), могут быть 2 разновидности: а) обычная форма, характеризующаяся развитием отечности во всех частях тела, б) массивный, быстро наступающий, отек ног и нижней половины живота, который возникает у матери при отечной форме гемолитической болезни плода.

При дифференциальной диагностике следует различать эти разновидности отеков у беременных. Если первая, так сказать, классическая форма *hydrops gravidarum* общеизвестна, и одной из особенностей ее является быстрая убыль всех проявлений заболевания с момента внутриутробной гибели плода, то при второй разновидности отека, помимо того, что отечность локализуется в нижней половине туловища и на ногах, симптомы ее не исчезают при внутриутробной гибели плода, а проходят только после родов.

Впервые на эту форму отека указал в 1956 г. O'Driscoll. В 1947 г. Potter писал, что имеется небольшая группа беременных женщин, у которых наблюдаются симптомы, симулирующие токсемию, но они как будто связаны с наличием гемолитической болезни плода. О подобных наблюдениях сообщают и другие авторы (Cohen, 1960). В ИАГ АМН СССР такой случай наблюдал И. Д. Мамавришвили (1970).

Наличие подобных разновидностей отека у беременных и, в частности, той формы, которая связана с резусконфликтной беременностью, является лишь подтверждением нашей точки зрения, что в основе патогенеза токсикозов беременных лежат нарушения иммунобиологических взаимоотношений между организмом матери и плодом. Когда повреждаются эти механизмы в силу их несостоятельности или значительного антигенного воздействия, как в данном случае, то и возникает токсикоз. Форма токсикоза определяется специфичностью антигенного воздействия и особенностями организма беременных женщин.

6. К числу особенностей проявления токсикоза следует отнести также более частое, чем раньше, патологическое течение последового и раннего послеродового периодов. Замечено, что у рожениц, страдающих токсикозом, в эти периоды нередко возникают геморрагии. Это находит свое объяснение в нарушении системы свертывания крови. Очень важным является то обстоятельство, что эти роженицы очень плохо переносят кровопотерю. Явления геморрагического шока у них протекают бурно и требуют особых мер лечения (о чем будет подробнее сказано в главе о лечении токсикоза).

7. Ранее считалось, что к числу обязательных компонентов токсикоза должно относиться повышение артериального давления. В настоящее время это положение требует существенной поправки. Установлено, что даже самая тяжелая форма токсикоза — эклампсия может возникать при нормальном или только

слегка повышенном артериальном давлении. Следовательно, при оценке показателей артериального давления очень важно учитывать исходные данные. При наличии гипотонии в прошлом или гипотонии, возникшей при беременности, что наблюдается у 20% беременных, имевших до беременности нормальное артериальное давление (В. К. Пророкова, 1968), обычная величина артериального давления должна расцениваться как гипертензия.

Fallis и Langford (1963) провели исследование артериального давления на протяжении беременности и выявили, что если в сроки беременности до 24 недель оно составляло 120/70 мм рт. ст., то впоследствии развивался поздний токсикоз беременных. Большое диагностическое значение имеет сосудистая асимметрия, измерение височно-плечевого коэффициента и других показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы, которые будут описаны нами ниже. У больных поздним токсикозом беременных разница в максимальном давлении, при измерении на обеих руках, оказывается значительно выше физиологической — 30—40 мм рт. ст. Височно-плечевой коэффициент также превышает норму (0,6—0,7). Темпоральное АД может быть повышено и при нормальном брахиальном артериальном давлении (А. П. Николаев). По мнению Talas и соавт. (1956), также рано, еще до повышения общего АД, проявляется повышение АД в сосудах сетчатки глаза. Поэтому авторы предлагают систематически исследовать, начиная с 7 месяцев беременности, артериальное давление в сетчатке глаза, оценивая повышение его как ранний симптом заболевания.

Сосудистые расстройства, столь характерные для нефропатии, отчетливо выявляются при исследовании глазного дна. При этом обнаруживается сужение артерий и расширение вен. Гипертоническая ангиопатия встречается, по данным В. Р. Крайчик (1955), у 73,4% больных поздним токсикозом. Более редко обнаруживаются отек сетчатки, мелкие кровоизлияния в нее и даже отслойка. Аналогичные сведения приводят Э. И. Букшпан (1951) и У. Х. Мусабейли (1953). По данным других авторов, эта патология встречается несколько реже, в 5—30% (Н. Ф. Рыбкина, 1956, 1965; И. И. Яковлев, 1940; Н. Л. Стоцик и Т. И. Орлова, 1952). Понятно, что указанные изменения если не выявляются, то это не может свидетельствовать об отсутствии позднего токсикоза беременных.

Н. П. Белов (1964) производил фотографирование глазного дна с калиброметрией сосудов сетчатки. По данным фотокалиброметрии, у всех обследованных больных поздним токсикозом беременных были выявлены изменения глазного дна, в частности калибра сосудов. Более выраженные изменения обнаружены у больных нефропатией, возникшей на фоне гипертонической болезни, нефрозо-нефрита и ранее бывшей нефропатии. Картина глазного дна находилась в закономерной зависимости от сте-

пени тяжести нефропатии. При тяжелых формах ее обнаруживались нечеткие края диска зрительного нерва, отек различной интенсивности, резкая спастическая ангиопатия, расширение вен и венул, белые очаги. Калибр сосудов артерий колебался от 15 до 70 мк, вен — от 15 до 80—100 мк. Изменения глазного дна имели значение и для прогноза течения поздних токсикозов. У больных с классической триадой симптомов характерным являлся спазм при отсутствии нарушений эластичности артерий. Артерии были строго прямолинейны, с четкими контурами, калибр их уменьшен, изменения в области перекрестов вен и артерий не обнаруживалось. При более длительном течении заболевания нарастала ишемия сетчатки, увеличивалась проницаемость капилляров, пропотевание жидкости и форменных элементов. При тяжелых формах поздних токсикозов появлялись мелкие кровоизлияния и даже отслойка сетчатки. Если под влиянием терапии наступали регрессивные изменения, то прогноз был благоприятным. При отсутствии эффекта, по мнению Томас (1967), показано родовозбуждение.

8. Важным симптомом нефропатии является выделение белка с мочой. Термин «альбуминурия» следует считать неправильным, так как с мочой выделяются не только альбумины, но и другие белковые фракции. McEwan (1968), проводивший исследование протеинурии при беременности с помощью иммуноэлектрофореза, выявил у больных с умеренной гипертонией 6 разновидностей белка: альбумины, альфа₁-, альфа₂-глобулины, трансферрин, хемопексин, гамма-глобулин. При выраженной гипертензии в моче были обнаружены также гамма₂A и бета₁-глобулины и следы альфа₂-макроглобулина. Некоторые из выделенных компонентов идентифицировать не удалось. Н. Л. Стоцик и Т. И. Орлова (1952) признаком позднего токсикоза считают выделение белка в количестве 0,1‰ и более. Мы согласны с мнением И. П. Иванова (1969), что наличие 0,033—0,099‰ белка следует рассматривать как проявление позднего токсикоза беременных, особенно если этот симптом обнаруживается на фоне отеков и повышенного артериального давления.

9. Изучение отдаленных последствий перенесенной эклампсии показало, что у женщин нередко развивается гипертоническая болезнь или хронический нефрит. З. В. Новикова (1967) обследовала 102 женщины через 2—7 лет после перенесенной эклампсии, из них у 39 было установлено повышение артериального давления от 135/90 до 180/100. Почти у половины были выявлены изменения клубочковой фильтрации, а у 1/3 обследованных — нарушения канальцевой реабсорбции, у 8 — хронический нефрит, причем лишь у одной из них это заболевание предшествовало беременности. По данным Н. Л. Стоцик и Т. И. Орловой (1952), выявление гипертонии и протеинурии после перенесенного позднего токсикоза беременных колебалось

от 7 до 60%. А. И. Корнилова с соавт. (1957) обнаружила, что остаточные явления со стороны почек после перенесенной нефропатии сохраняются после родов до 9 месяцев и дольше. При этом функциональное состояние почек зависело не только от тяжести, но и длительности заболевания. Vockler и соавт. (1967) при нефрографическом исследовании выявили патологические изменения почек примерно у 50% женщин, перенесших в родах тяжелую форму позднего токсикоза с повышением АД свыше 160 мм рт. ст. Вгуанс и соавторы (1963) при обследовании женщин, которые в прошлом перенесли эклампсию, выявили спустя 10—40 лет после родов гипертензию, у 35% женщин — в возрасте 40—49 лет, у 51,6% — в возрасте 50—59 лет и у 66,6% женщин — старше 60 лет. Эти цифры оказались лишь несущественно выше частоты гипертензии в популяции, поэтому авторы пришли к выводу, что перенесенная эклампсия не является причиной гипертонической болезни, а лишь способствует более раннему выявлению латентно протекающей гипертонической болезни.

10. В генезе развития отдельных симптомов позднего токсикоза беременных важная роль принадлежит биологически активным аминам. В клинике поздних токсикозов значительное место занимают вазомоторные реакции, на течение которых выраженное действие оказывают катехоламины, серотонин и др.

Повышение артериального давления при позднем токсикозе беременных в известной степени связано с прессорной активностью катехоламинов. Норадреналин, вызывая сужение всех периферических сосудов, повышает систолическое и диастолическое давление. Прессорная активность адреналина зависит от стимулирующего действия его на сердце (повышается сила сокращений сердца и увеличивается ударный объем, учащаются сокращения сердца), приводящего к повышению только систолического артериального давления. На сосуды адреналин оказывает различное влияние, сужая артерии кожи, кишечника, мозга, почек и расширяя артерии сердца, печени, скелетных мышц. За счет расширения обширного сосудистого ложа скелетных мышц и снижения периферического сопротивления сосудов диастолическое давление может оказаться даже сниженным. Избыток адреналина способен вызвать сосудистый коллапс, что наблюдается иногда при тяжелых формах позднего токсикоза беременных.

Падение артериального давления у больных поздним токсикозом может быть связано не только с избытком адреналина, но и с ослаблением функции симпато-адреналовой системы.

Мы рассматриваем усиление функции симпато-адреналовой системы у больных поздним токсикозом как защитную реакцию материнского организма на агрессивное действие антигенов плода. Стимуляция симпато-адреналовой системы вызывает тор-

моженне анафилактического шока, а ослабление ее функций приводит к усилению анафилактической реактивности организма.

Повышенная возбудимость парасимпатической нервной системы при анафилаксии, наоборот, способствует развитию патологических реакций в организме во время шока, а ослабление влияния на организм со стороны парасимпатической системы оказывает благоприятное действие. При позднем токсикозе беременных, как показывают наши исследования, содержание ацетилхолина в периферической крови изменяется относительно мало, при тяжелых формах заболевания очень резко возрастает активность истинной холинэстеразы, что следует рассматривать как фактор, направленный на ослабление патологического влияния парасимпатической нервной системы.

По-видимому, конкретные механизмы изменения артериального давления у больных поздним токсикозом беременных связаны с конкурентными (компетивными) взаимоотношениями медиаторов, обладающих противоположным действием. Низкий уровень артериального давления может быть обусловлен преобладанием веществ гипотензивного действия.

Нарушения обмена катехоламинов и ацетилхолина при поздних токсикозах беременных, если и не являются основным патогенетическим механизмом, то имеют немаловажное значение для дальнейшего развития заболевания и во многом определяют характер его течения, в частности и асимметрию артериального давления у больных. Исследования катехоламинов, особенно в сопоставлении с изучением медиаторной системы ацетилхолина, позволяют судить о тоне и реактивности вегетативной нервной системы и наметить пути их нормализации.

Влияние ацетилхолина и катехоламинов на процессы жизнедеятельности организма больных поздним токсикозом нельзя рассматривать в отрыве от действия других физиологически активных веществ (серотонина, гистамина). Все эти вещества, оказывающие влияние на состояние симпато-адреналовой и холинэргической систем, несут функцию медиаторов или являются важными компонентами в этой функции.

Механизм действия серотонина на сосудистый тонус при поздних токсикозах беременных очень сложен. В реализации действия серотонина на артериальное давление и регионарный тонус имеет значение как непосредственное влияние серотонина на сократительные элементы сосудов, так и на рефлекторные механизмы, в частности, регулируемые парасимпатической нервной системой. У больных поздним токсикозом серотонин, по-видимому, участвует в поддержании нормального уровня артериального давления, причем действие серотонина во многом зависит от исходного тонуса сосудов. На фоне предварительной

нейрогенной дилатации он вызывает вазоконстрикторный эффект, на фоне констрикции сосудов — четкую дилатацию и, следовательно, снижение артериального давления.

В понижении артериального давления определенную роль может играть освобождение гистамина.

Серотонин и гистамин имеют важное значение в возникновении и другого характерного симптома поздних токсикозов беременных — отека. Оба биогенных амина вызывают заметное увеличение проницаемости стенок сосудов. Серотонин, освобождаясь из тучных клеток соединительной ткани и тромбоцитов, может обусловить развитие отеков, причем в образовании подкожного отека серотонин в 200 раз активнее гистамина (Rowley и Benditt, 1956). Серотонин и многие его гомологи изменяют структуру коллагеновых волокон, способствуют задержке воды и хлоридов. Немалую роль играет, по-видимому, и гипопротенемия, ведущая к снижению онкотического давления крови, повышению содержания вазопрессина, увеличивающего реабсорбцию воды и альдостерона. Альдостерон задерживает в организме натрий и способствует выделению калия. Определенное значение имеет увеличение венозного давления, уменьшение почечного кровотока, циркуляторная гипоксия центральной нервной системы, особенно межучочного мозга, тесно связанного с гипофизом, что приводит к нарушению водно-электролитного состава.

Возникновение протеинурии при позднем токсикозе беременных можно рассматривать как проявление выделительного иммунитета важного защитного компенсаторного механизма. К конкретным механизмам при этом можно отнести увеличение проницаемости почечных капилляров под влиянием гистамина и, возможно, серотонина.

В настоящее время имеются предпосылки, позволяющие рассматривать возникновение припадка судорог при эклампсии как результат нарушения содержания биогенных аминов в диэнцефальной области. Известно, что гипоталамус осуществляет многообразную интегративную функцию, охватывающую деятельность и соматической и вегетативной нервной системы, включая кору головного мозга (Н. И. Гращенков, 1964). В гипоталамусе и ретикулярной формации имеются адренергические, серотонинергические и холинергические центры (Dale, 1953; Carlsson, 1959). Задний гипоталамус играет определенную роль в регуляции содержания норадреналина в различных отделах головного мозга. При сенсбилизации животных, как показали исследования С. Т. Голицинской (1967), в гипоталамусе и таламусе отмечается повышение содержания адреналина и норадреналина. Система гипоталамуса имеет важное значение в осуществлении различных иммунных реакций, обеспечивая механизмы адаптации при аллергии.

Нарушение механизмов, дифференцированно влияющих на содержание ацетилхолина-холинэстеразы, катехоламинов, серотонина и других биогенных аминов в гипоталамусе, может привести к появлению судорог. Введение биологических активных аминов в эксперименте может привести к появлению двигательных расстройств. Так, введение дофамина с ингибитором МАО вызывает гиперактивное хорейтическое состояние (Carlsson, 1959). Источение содержания дофамина в полосатом теле, вызванное резерпином, напротив, вызывает гипокинетические явления. При аппликации ацетилхолина на моторную область коры возникают эпилептиформные кризы. Эпилептиформные припадки и тремор появляются у экспериментальных животных и при введении серотонина (А. Д. Ноздрачев, 1962). Обычно серотонин не проходит через гематоэнцефалический барьер, но зато легко диффундируют предшественники серотонина, особенно 5-окситриптофан. В опытах Costa и Rinaldi (1957) введение его значительно повышало уровень содержания серотонина в продолговатом и особенно среднем мозге и сопровождалось двигательным возбуждением. Проницаемость ГЭБ значительно увеличивается под влиянием гистамина (М. М. Громаковская, 1967).

Анализируя значение холинергических и адренергических процессов, серотонина и гистамина в возникновении клинических проявлений позднего токсикоза беременных, следует помнить о том, что, помимо непосредственного действия самих медиаторов, большое значение имеют цепные нейро-гуморальные взаимоотношения. Усиленное образование адреналина или норадреналина обычно сопровождается повышенным выделением ацетилхолина. В свою очередь, введение ацетилхолина, воздействующего на адренергическую нервную систему и мозговое вещество надпочечников, вызывает повышение содержания адреналина в крови. Под влиянием ацетилхолина у экспериментальных животных увеличивается выделение норадреналина. Взаимоотношение между этими двумя основными медиаторами, обуславливающими гуморальный механизм ауторегуляции нервной деятельности, очень сложны (West, 1957; Abrahams и Picford, 1956, и др.). Норадреналиновый эффект ацетилхолина, так же как холина и метионина, подавляется инъекцией теллуркалия. Адреналин, как предполагают ряд авторов, тормозит активность холинэстеразы. Н. Ю. Беленков (1948), Н. И. Гаврилова (1952) считают, что ингибирующим действием обладают и продукты окисления адреналина, например адренохром. Регуляторное действие медиаторов зависит от того, вводятся ли они в общую циркуляцию или желудочки мозга (Я. А. Росин, 1967). При введении в желудочки мозга ацетилхолин возбуждает симпатические нервные центры, адреналин — парасимпатические. При введении в общую циркуляцию ацетилхолин

возбуждает парасимпатическую, адреналин — симпатическую нервную систему. Центральным фактором, определяющим реакцию организма, следовательно, является проницаемость гематоэнцефалического барьера. Данные об антагонистических взаимоотношениях адреналина и гистамина приводит Г. Литвин (1956). Экспериментальные исследования Staub (1948) показали, что содержание гистамина увеличивается под влиянием введенного адреналина на 200—500%. Эффект действия гистамина на изолированную матку морской свинки усиливается под влиянием ацетилхолина, в свою очередь, гистамин повышает прессорный эффект ацетилхолина (Fotino и Verceani, 1960). Под влиянием ацетилхолина уменьшается гистаминопексическая способность крови, инотропное действие адреналина (Murad и соавт., 1960). Введение ингибиторов холинэстеразы, приводя к увеличению концентрации ацетилхолина, также значительно снижает способность сыворотки инактивировать гистамин (Paulet и Clanet, 1957). Серотонин тормозит синтез холинэстеразы и стимулирует экскрецию катехоламинов (Tonini, 1955; Pierre и Cahп, 1956; и др.). Диапазон действия адреналина, ацетилхолина, серотонина и других значительно расширяется при оптимальном содержании глюкозы в крови (80—200 мг%). При гипогликемии и недостатке тиреоидных гормонов уменьшается реактивность холинергических структур и активность холинэстеразы (Н. Ф. Баранова, Е. Л. Сперанская, Ю. П. Пушкарев, 1967; Н. В. Белкина, 1967). Многочисленные данные имеются о значении электролитов в проявлении действия катехоламинов и, в свою очередь, о влиянии адренергических веществ на их обмен. У крыс, содержащихся на диете, богатой хлористым натрием, была обнаружена увеличенная сократительная реакция изолированных артерий на адреналин, добавленный в окружающую среду (Vick и соавт., 1956, Zsoter и Szabo, 1958). При ограничении в пище животных натрия возникал обратный эффект (Zsoter и Szabo, Bohr и др., 1958).

Приведенные данные, безусловно, не исчерпывают всей сложности вопроса о взаимодействии биологических активных веществ в организме человека, но в той или иной степени объясняют механизм возникновения клинических проявлений позднего токсикоза и их обусловленность.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

При поздних токсикозах беременных обнаруживаются существенные изменения функционального состояния центральной нервной системы (П. П. Лазарев, 1932; П. И. Яковлев, 1940; И. П. Ивагов, 1969, и др.). П. В. Кобозева (1954), определяя безусловную спонтанную слюнную секрецию по Красногорско-

му, выявила у больных поздним токсикозом нарушения нормальных функциональных взаимоотношений коры головного мозга и подкорки. У больных поздним токсикозом беременных было обнаружено более медленное образование условных рефлексов, снижение возбудимости коры головного мозга и подвижности нервных процессов (С. Н. Астахов, Л. И. Ковалева и А. Т. Пшоник, 1953; Э. Н. Геккер и Б. И. Литвак, 1956).

Усиление процессов торможения в коре головного мозга и повышение возбудимости ретикулярной формации были отмечены и при нормальной беременности (А. О. Долин и соавт., 1958; О. Л. Немцова и соавт., 1959). При изучении биоэлектрической активности коры головного мозга в поздние сроки нормально протекающей беременности также были обнаружены изменения, которые свидетельствовали о преобладании процессов торможения (Л. Л. Левинсон, 1959; И. П. Иванов и Д. А. Фарбер, 1962; Gibbs и Reid, 1942).

И. П. Иванов и Д. А. Фарбер (1962) при электроэнцефалографических исследованиях с применением методики навязывания ритма световых мельканий выявили у здоровых беременных женщины изменения электрической активности коры головного мозга. В I половину беременности (до 20—22 недель) электроэнцефалограммы не отличались от нормы: регистрировался хорошо выраженный α -ритм частотой 11—12 колебаний в секунду и четкая реакция усвоения ритма световых мельканий. По мере увеличения срока беременности (22—28 недель) на энцефалограмме наблюдались изменения, свидетельствующие о преобладании тормозных процессов в коре головного мозга. При сроке беременности 29—38 недель опять регистрировался хорошо выраженный α -ритм и четкая реакция усвоения ритма световых мельканий в широком диапазоне частот.

Г. К. Непсонова (1967) и А. Т. Аксенова (1967) у здоровых беременных женщин не выявили на электроэнцефалограммах специфические для беременности изменения. А. Т. Аксенова (1967) изучала биоэлектрическую активность головного мозга у здоровых женщин на протяжении беременности, начиная с 20-й недели, до родов и после родов. У здоровых беременных биоэлектрическая активность головного мозга не была изменена, и только начиная с 37-й недели беременности отмечались нарастания амплитуды α -волн и диффузные вспышки в α -ритме, в передних отделах мозга увеличивалось число α -волн.

При поздних токсикозах беременных изменения на электроэнцефалограммах оказались очень значительными. Gibbs и Reid (1942) при исследовании 4 больных преэклампсией обнаружили у 2 из них преобладание медленных ритмов, у одной — замедление α -ритма до 9 колебаний и у одной — быстрые колебания большой амплитуды. В. М. Лотис и соавторы (1960), Rosenbaum и Mallby (1945) выявили у больных поздним токсикозом

беременных дизритмию. Poidevin (1955) констатировал на электроэнцефалограммах преобладание быстрых колебаний типа В, а у отдельных больных судорожными формами токсикоза — появление epileptoидных колебаний.

И. П. Иванов и Д. А. Фарбер (1962) сообщают о выявлении у больных поздним токсикозом беременных 3 основных типов изменений электрической активности. I тип характеризовался отсутствием α -ритма, II — замедлением α -ритма до 8—9 колебаний в секунду, III — наличием α -ритма нормальной частоты (10—11 колебаний в секунду). Изменения на энцефалограммах первого типа обычно бывают при диэнцефальных поражениях и объясняются возбуждением диэнцефальной неспецифической системы мозга. Авторы считают, что у подавляющего большинства больных поздним токсикозом беременных имеется возбуждение подкорковых диэнцефальных структур, сопровождающееся изменениями функционального состояния головного мозга. Под влиянием аминазина наблюдалась нормализация электрической активности мозга. Аналогичное действие оказывали резерпин и эуфиллин.

По данным А. Т. Аксеновой (1967), на электроэнцефалограммах в большинстве случаев были изменения, характеризовавшиеся устойчивой десинхронизацией, острыми волнами, пиками, низковольтными медленными волнами, пароксизмальной полили или мономорфной активностью. Применение триггерной и ритмической фотостимуляции привело к увеличению всех видов патологической активности на электроэнцефалограмме. Резкие изменения возбудимости и реактивности головного мозга, по мнению автора, связаны с дисфункцией срединных неспецифических структур.

Тенденция к усилению возбуждения в коре головного мозга выявляется уже в начальной стадии поздних токсикозов — при водянке беременных (Л. Я. Голубева, 1967). По мере нарастания тяжести заболевания изменения в характере биоэлектрической активности увеличиваются: возбуждение прогрессивно нарастает как в коре головного мозга, так и в подкорковых отделах.

Ю. И. Новиков (1970), исследуя биоэлектрическую активность коры головного мозга на протяжении беременности, начиная с 5—6-недельного срока и спустя 1½—2 года после родов, как у здоровых беременных, так и женщин, у которых беременность осложнилась поздним токсикозом, обнаружил ряд изменений, свойственных токсикозу. При водянке беременных еще до развития последней нередко наблюдается уменьшение амплитуды альфа-ритма в затылочных областях. После родов до ликвидации отеков величина амплитуды обычно восстанавливается до нормы. У части больных в фоновой ЭЭГ имеет место заостренность основных компонентов, что можно объяс-

нить либо наслоением быстрых колебаний на медленные, либо появлением острых волн. Частота доминирующего альфа-ритма при развитии отеков понижается, достигая своей нижней границы. Вместе с тем индекс тета- и дельта-волн в сравнении с нормальной беременностью изменяется мало, имея, однако, тенденцию к повышению. У ряда больных на ЭЭГ встречаются сигма-волны, чего не имеется у здоровых беременных женщин.

При функциональных пробах у беременных с отеками наблюдается уменьшение латентного периода и величины всей реакции. При фото- и фоностимуляции в ряде случаев отчетливо проявляются острые и заостренные вершины альфа-ритма, с преимущественной локализацией во фронтальных областях, а также увеличение числа медленных волн.

При гипертонии беременных на ЭЭГ наблюдается больше патологических форм, чем при гипертонической болезни. Фоновая ЭЭГ при гипертонии беременных характеризуется тенденцией частоты доминирующего ритма к снижению и уменьшению амплитуды в затылочных областях. Эти особенности, как правило, находятся в прямой зависимости от артериального давления и приходят к обычным величинам по его нормализации. У ряда больных альфа-активность проявляется только в виде одиночных групп волн: регистрируется быстрая активность с заостренными вершинами. Наблюдаются беспорядочные колебания тета- и дельта-волн небольшой амплитуды, преимущественно в лобных областях. Индекс медленных волн характеризуется «монотонностью», проявляясь выше нормы с начала беременности и особо не увеличиваясь на всем протяжении ее.

Функциональные раздражители вызывают лишь небольшую депрессию альфа-ритма или почти совсем не изменяют ЭЭГ.

При нефропатии на фоновой ЭЭГ преобладают быстрые волны с острым или заостренными вершинами, альфа-ритм имеет место лишь в виде всплеск. При усилении клинических симптомов увеличивается число заостренных вершинок. Медленные волны преобладают в центральных и лобных долях, индекс их повышается с тяжестью заболевания, однако резко не отличаясь от нормы. Периодически появляются сигма-волны. Функциональные пробы вызывают слабую реакцию с коротким латентным периодом. По прекращении их наблюдается активация или экзальтация доминирующего ритма.

Таким образом, Ю. И. Новиков уже с первых недель нормально протекающей беременности зарегистрировал на ЭЭГ определенные изменения функционального состояния коры головного мозга, характерные для каждого периода беременности. У ряда практически здоровых беременных женщин, еще до появления клинических симптомов позднего токсикоза, на ЭЭГ появлялись изменения биопотенциалов головного мозга, выражающиеся в изменении амплитуды и частоты основного ритма,

изменении индекса медленных волн и появлении сигма-волн, при применении функциональных проб — изменения латентного периода и самой реакции, степени депрессии и десинхронизации, появлении острых или заостренных верхушек, активации или экзальтации основного ритма, появлении сигма-волн и прочих патологических форм, что особенно проявляется при развивающемся токсикозе. Некоторые из этих изменений возникают при полном клиническом благополучии и могут служить прогностическим тестом. После родов далеко не всегда указанные изменения исчезают, а сохраняются длительное время (недели), что указывает на тяжелые изменения в высших отделах ЦНС.

На основании этих исследований можно высказать предположение, что основой возникновения функционального состояния головного мозга при поздних токсикозах является нарушение нейрорефлекторной связи между плодом-маткой и корой головного мозга с нарушением функции подкорковых образований — гипоталамуса и ствола мозга.

Giacomelli с соавторами (1966) не удалось установить зависимости между клиническими проявлениями поздних токсикозов беременных и изменениями электроэнцефалограммы. При несложненной беременности и легкой форме нефропатии изменения на энцефалограмме не были обнаружены. Лишь при заболевании нефропатией средней тяжести и преэклампсией были обнаружены отклонения, характеризовавшиеся диффузной дизритмией, медленными θ -волнами, примешивающимися к основному α -ритму средней амплитуды. Эти изменения не были специфичны для поздних токсикозов беременных и встречались при различных других нарушениях обмена.

Как показали гистохимические и микроэлектрофизиологические исследования, на биопотенциалы мозга большое влияние оказывают биологические активные амины. Моноамины, в частности допамин, норадреналин и серотонин, по-видимому, выполняют роль медиаторов в процессах синаптической передачи в некоторых структурах мозга (И. А. Эскин и Р. Н. Щедрина, 1964, и др.). По нашему мнению, изучение интимных механизмов влияния биологически активных аминов на электрическую активность головного мозга может помочь выяснению сущности эклампсических судорог.

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Во время беременности и особенно при поздних токсикозах беременных обнаруживаются изменения как периферического кровообращения, так и сердечной деятельности. Известные затруднения создаются за счет увеличения объема циркулирую-

щей крови. Объем крови, плазмы при прогрессировании беременности постепенно возрастает и в последние 8 недель превышает на 40—48% объем у небеременных женщин (Л. Л. Колпакова, 1965; Rovinsky и Jaffin, 1965).

При нормально протекающей беременности повышается проницаемость капилляров. Более выраженное повышение проницаемости мелких сосудов наблюдается при поздних токсикозах (Д. П. Бровкин, 1937; Г. М. Шполянский, 1943; М. Н. Волох-Исаева, 1968, и др.). Jones (1968) обнаружил, что потеря белка за счет проницаемости сосудов в I триместре беременности составляла $0,04 \pm 0,032$ г, во II — $0,01 \pm 0,045$ г, в III — $0,03 \pm 0,025$ г. У больных поздним токсикозом беременных потеря белка, связанная с проницаемостью сосудистой стенки, увеличивалась — $0,16 \pm 0,15$ г. По данным М. Н. Волох-Исаевой (1968), проницаемость капилляров и процент белка в капиллярном фильтрате были тем выше, чем тяжелее протекало заболевание.

Лечение больных поздним токсикозом беременных аскорбиновой кислотой, рутином, аминазином, серпокислым магнием приводит к значительному снижению проницаемости капилляров. При преэклампсии и эклампсии медикаментозная терапия не оказывает влияния на проницаемость капилляров (Н. В. Котик, 1963).

Резистентность капилляров у больных поздним токсикозом оказалась сниженной ($14,7 \pm 0,09$ см) по сравнению со здоровыми беременными ($19,3 \pm 0,9$ см). Особенно большие изменения были обнаружены у больных водяной беременностью, у которых резистентность капилляров к началу родов составляла $11,5 \pm 1,3$ см. (Castren и Laakso, 1965). Roy и соавторы (1966) снижение резистентности периферических сосудов при беременности связывают с влиянием прогестерона.

Одним из наиболее ярких проявлений изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы при позднем токсикозе беременных является стойкое нарушение сосудистого тонуса, ведущее к гипертонии. Методом капилляроскопии и капиллярографии при поздних токсикозах беременных был обнаружен выраженный спазм артериол и артериальных колен капилляров. Спазм артериального колена вызывает нарушение капиллярного кровотока, который становится неравномерным, прерывистым и даже зернистым, иногда глыбчатым, с периодическими стазами и маятникообразными движениями эритроцитов. Венозное колено капилляров расширяется (И. П. Иванов, 1952, 1953; Д. Ф. Чеботарев, 1956; Р. Г. Бакиева, 1961). Для капиллярной картины характерно также появление прекапиллярного отека, вследствие чего фон становится мутным, часто бывает сглажен сосочковый слой кожи. В результате спазма и прекапиллярного отека часть сосудов запустевает, уменьшается

количество петель, форма капилляров изменяется, становится извилистой, появляются аневризмы, анастомозы.

Спазм капилляров, артериол, повышение сосудистого тонуса, обуславливая повышение периферического сопротивления кровотоку, приводит к выявлению артериальной гипертензии. Незначительное повышение капиллярного давления наблюдается и у здоровых беременных женщин, более выраженное повышение капиллярного давления отмечается у больных поздним токсикозом беременных, у которых увеличивается как систолическое, так и диастолическое давление. Увеличение диастолического давления является прогностически более неблагоприятным симптомом, чем повышение систолического давления. Значительное уменьшение пульсового давления может быть причиной вазомоторного коллапса. Это грозное осложнение при тяжелых формах поздних токсикозов беременных некоторые авторы наблюдали в 11,3% случаев (Р. Г. Бакиева, 1961). При этом обнаруживалось резкое падение максимального давления по сравнению с минимальным, в связи с чем пульсовое давление падало до 20—10 мм и даже до 0, что свидетельствовало обычно о выраженном ухудшении функционального состояния сердечной мышцы.

Наряду с этим, при поздних токсикозах беременных наблюдается крайняя лабильность сосудистого тонуса, что, по-видимому, обусловлено повышенной возбудимостью аппаратов, регулирующих сосудистый тонус, и состоянием общей сосудистой дистонии. Даже при нормально протекающей беременности тонус периферических сосудов в различных сосудистых областях подвержен большим колебаниям на протяжении дня, в зависимости от положения тела (Р. Г. Бакиева и И. И. Фрейдлин, 1967; Timova, 1964, Schwarz, 1965, и др.). На состояние его оказывают влияние движения плода, степень утомления беременных и другие факторы. В ответ на температурные, болевые, звуковые безусловные раздражители сосудистые реакции протекают у больных поздним токсикозом иначе, чем у здоровых беременных женщин. У больных водянойкой главной отличительной особенностью является наступающее вслед за сужением довольно значительное расширение сосудов. При гипертонии и нефропатии беременных отличительной чертой сосудистых реакций является большая лабильность, превалирование сужения и более медленное возвращение к исходному уровню (Ю. И. Новиков, 1955). Условные рефлексы протекают по тому же типу, что и безусловные, но выражены слабее. У здоровых небеременных женщин в ответ на раздражение (боль, звук, холод, психические усилия) изменения плетизмограммы характеризуются в основном сосудосуживающим эффектом (Dolezal и Figar, 1965). Во время беременности преобладают сосудорасширяющие реакции, которые имеют и качественные различия: на одной конечности мо-

жет быть сужение сосудов, на другой — расширение. Наиболее резко выраженная реакция расширения сосудов наблюдается после психического напряжения.

Одним из наиболее изученных проявлений нарушения сосудистого тонуса у беременных является сосудистая асимметрия, которая более отчетливо выражена у больных поздним токсикозом беременных (И. П. Иванов и В. А. Голубев, 1961; С. М. Беккер, 1965; В. И. Грищенко, 1968). У большинства этих больных обнаруживается асимметрия максимального давления (О. Г. Баранова, 1964). Минимальное давление часто оказывается одинаковым на обеих руках, и лишь у некоторых отмечается разница выше физиологической (30—40 мм). Большое значение в оценке состояния больных имеет среднединамическое давление, величины которого оказались адекватными клиническим проявлениям заболевания (Р. Г. Бакиева, 1961).

Осциллографические исследования позволили установить, что у больных поздним токсикозом беременных значительно повышается среднее артериальное давление, при этом чаще выявляется асимметрия артериального давления с разницей, превышающей 5 мм рт. ст. Почти в два раза увеличивается осцилляционный индекс и топический коэффициент по сравнению со здоровыми беременными женщинами (Р. Г. Бакиева, 1961; Е. И. Кулагина, 1962; В. И. Грищенко, 1968, и др.). Чем тяжелее протекает поздний токсикоз беременных, тем более отчетливо выражены эти изменения.

С. Г. Алиева (1967), изучая особенности периферического кровообращения и сосудистого тонуса у больных поздним токсикозом с помощью реографии, артериальной осциллографии и височно-плечевого коэффициента, установила, что артериальная асимметрия у здоровых беременных женщин отсутствует, отмечается лишь разница в 5—10 мм, что является физиологической нормой. Височно-плечевой коэффициент также находится в пределах нормы — 0,5. При водянке беременных показатели периферического кровообращения почти не отличаются от нормы. Некоторая сглаженность дополнительных волн нисходящего колена (катакроды) обуславливается, по мнению автора, сдавливанием стенок сосудов отеком. После исчезновения отеков изменения в реограмме проходят. При нефропатии (легких формах) изменения артериального давления более выражены, в различных регионарных областях и в разное время суток оно становится очень лабильным. Увеличивается максимальное и минимальное давление. У больных средней формой нефропатии на верхних и нижних конечностях появляется сосудистая асимметрия. Височно-плечевой коэффициент при этой форме токсикоза незначительно превышает норму (справа — 0,55, слева — 0,6). Применение артериальной пьезографии, позволяющей регистрировать колебания сосудистой стенки, судить о скорости распро-

странения пульсовой волны, показало, что у здоровых женщин в конце беременности скорость распространения пульсовой волны снижена по сравнению со здоровыми небеременными женщинами. При этом указанная скорость и модуль упругости зависят от структуры стенок сосудов, индивидуальных особенностей и патологических изменений, степени напряжения сосудистых стенок в связи с давлением крови, функциональным состоянием мышечных элементов и вязкостью крови. В снижении скорости распространения пульсовой волны у здоровых беременных женщин, по-видимому, определенное значение имеет уменьшение вязкости крови за счет ее гидремии. В. И. Грищенко (1968) полагает, что снижение скорости распространения пульсовой волны в большей степени связано с механическим давлением беременной матки на брюшную аорту и, в меньшей степени, с уменьшением вязкости крови за счет гидремии беременных.

При позднем токсикозе беременных отмечается сравнительно большее ускорение распространения пульсовой волны и увеличение модуля упругости, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью. Это связано с увеличением давления крови в сосудах в результате возросшего периферического сопротивления кровотоку.

По мере увеличения срока беременности скорость пульсовой волны уменьшается, но ниже нормы становится лишь после родов (Schwarz, 1965). Параллельно с этим увеличивается эластичность больших артерий и учащается пульс. Частота пульса в покое непрерывно возрастает вплоть до родов и снижается в послеродовом периоде.

Изменения сосудистого тонуса при беременности распространяются и на венозную систему.

С. Л. Ващилко (1968), исследуя сфигмомонограммы у больных поздним токсикозом, обнаружил снижение венозного тонуса, выраженные повышения растяжимости и сократимости сосудов.

Наиболее выраженные нарушения были выявлены со стороны церебрального кровообращения. У больных поздним токсикозом височное давление оказалось повышенным не только на фоне брахимальной гипертензии, но и при нормальном давлении (А. Я. Братушик, 1957, О. Г. Баранова, 1964, и др.). У здоровых людей височное давление не превышает половины максимального давления в плечевой артерии, т. е. височно-плечевой коэффициент равен 0,5. У больных поздним токсикозом височно-плечевой коэффициент оказался повышенным до 0,7—0,8 (В. И. Грищенко, 1968). Нарушения гемодинамики установили также Сонті и соавторы (1964), Fokorny и соавторы (1966), изучавшие особенности мозгового кровообращения при помощи реографического метода. Авторы установили, что при позднем токсикозе

происходит уменьшение мозгового кровотока. У больной с преэклампсией был выявлен спастический тип реоэнцефалограммы.

К выводу о существовании более или менее выраженного состояния вазоконстрикции сосудов мозга при позднем токсикозе пришли также Papella и соавторы (1966). Bonilla (1965), придавая большое значение в возникновении эклампсии ангиоспазму сосудов головного мозга, считает диагностически очень важным определение давления в центральной артерии сетчатки глаза. Спазм мозговых сосудов, вызывая значительное ухудшение мозгового кровообращения, нередко предвещает наступление эклампсических судорог (В. И. Грищенко, 1968).

Значительное замедление кровотока отмечалось у здоровых женщин в нижних конечностях в конце беременности. Определение мышечного клиренса радиоактивного ксенона (Xe^{133}), проведенное Papella и соавторами (1965), показало, что колебания степени радиоактивности в области передней большеберцовой мышцы различны у женщин небеременных и при доношенной беременности. Кровоток в верхних конечностях, по данным реографических исследований, оказался одинаковым у небеременных и беременных женщин.

При позднем токсикозе беременных изменяется и функциональное состояние сердца. Жалобы на одышку, сердцебиение, периодические боли в области сердца, которые нередко бывают к концу беременности и у здоровых женщин, чаще предъявляют больные поздним токсикозом (А. С. Новицкий и Л. Ф. Шинкарева, 1961). Объективное исследование сердца как при нормальной беременности, так и при поздних токсикозах показывает у отдельных больных смещение границ сердца влево и систолический шум у верхушки сердца. Выявляются также склонность к тахикардии, акцентуация II тона на аорте, иногда выслушиваются глухие тоны.

Об изменении функционального состояния сердечной деятельности свидетельствуют усиленное потребление кислорода, увеличение ударного и минутного объема сердца (Hamilton, 1952; Rovinsky и Jaffin, 1966). Во II половину беременности при электрокардиографических исследованиях были выявлены характерные изменения, связанные в основном с изменениями положения сердца в грудной клетке и с повышенной нагрузкой на сердечную мышцу (А. П. Николаев, 1958; Е. Ф. Украинцева, 1960; Singh и соавт., 1968). Помимо этих изменений, А. Г. Диордиче (1958) и Г. Я. Цукерману (1958) удалось выявить у здоровых беременных женщин увеличение систолического показателя, Ogam и Holt (1961) — смещение сегмента $S-T$ от изолинии. Т. Д. Павлова (1962) в поздние сроки беременности обнаружила умеренное увеличение длительности интервала $Q-T$. В. И. Грищенко (1968) у 20 женщин из 30 обследованных здоровых беременных установил изменение зубца P в III отведении:

у 7 — двухфазный, у 6 — уплощенный, у 4 — изопотенциальный, у 3 — отрицательный. Особенности зубца T_{III} были выявлены у 26 беременных: у 18 — отрицательный, у 1 — двухфазный, у 1 — уплощенный, у 6 — изопотенциальный. По мнению автора, эти изменения электрокардиограммы были обусловлены более высоким стоянием диафрагмы. Сегмент $S-T$ у всех женщин был изоэлектрическим. Singh и соавторы на электрокардиограммах, помимо смещения электрической оси сердца, отмечали лишь снижение зубца $S-T$ в 24% случаев.

У больных поздним токсикозом отмечают более выраженные по сравнению со здоровыми беременными смещение электрической оси сердца влево и изменения, свидетельствующие о нарушении функции сердечной мышцы. А. И. Корнилова (1959) почти у всех 12 обследованных больных поздним токсикозом беременных обнаружила снижение вольтажа зубцов T_1 и T_2 , у отдельных больных не был выражен зубец P_2 . А. С. Новицкий и Л. Ф. Шинкарева (1961) при отечной форме поздних токсикозов выявили значительные отклонения: смещение сегмента $S-T$ от изоэлектрической линии вниз.

Электрокардиографические исследования показали, что при гипертензивных формах заболевания возникает еще большее смещение оси сердца влево по сравнению со здоровыми беременными ($P < 0,05$). Это связано с более напряженной работой левой половины сердца, обусловленной повышением артериального давления в большом круге кровообращения. За счет смещения сердца в электрокардиограммах появляются изменения, которые аналогичны изменениям у здоровых беременных женщин: отклонение в III стандартном отведении зубцов P и T , отрицательность, уплощенность или изопотенциальность зубца T в avF отведении, аналогичные изменения зубцов P , T в v_1 и v_2 отведении. У части больных поздним токсикозом в электрокардиограмме выявляются патологические сдвиги (В. И. Грищенко, 1968). Особенно часто они обнаруживаются при тяжелом течении поздних токсикозов беременных — эклампсии и преэклампсии. Эти изменения характеризуются изменением зубца T в III отведении, повышением внутрижелудочковой проводимости, увеличением продолжительности электрической систолы, ростом систолического показателя, находившегося в зависимости от увеличения длительности интервала $Q-T$.

Электрокардиографические данные об изменении электрической активности сердечной мышцы у больных поздним токсикозом были значительно дополнены векторкардиографическими исследованиями, которые позволили обнаружить у больных умеренно развивающуюся гипертрофию левого желудочка и возникающую патологию сердечной мышцы (Т. Д. Павлова, 1962; В. И. Грищенко, 1962, 1968).

Для изучения функционального состояния миокарда и внутрисосудистой гемодинамики большое значение имеют баллистокардиографические исследования. Баллистокардиография дает более полное представление о сократительной деятельности сердца и гемодинамических расстройств. Некоторые изменения баллистокардиограммы были выявлены у здоровых беременных женщин (Н. Ф. Рыбкина, 1965, и др.). Ухудшение сократительной деятельности сердца у здоровых беременных связано, по мнению И. Б. Вербицкой (1966), с пониженной работоспособностью миокарда, проявляющейся при усиленных требованиях к кровообращению. Довольно быстрая нормализация кривых после родов свидетельствует о том, что в изменениях баллистокардиограммы определенную роль играют также сдвиги в гемодинамике, обусловленные механическими факторами (высокое стояние диафрагмы, горизонтальное положение сердца и др.).

При оценке степени изменения кривых баллистокардиограмм по Броуну у здоровых беременных женщин была установлена 0 степень (В. И. Грищенко, 1968).

У больных поздним токсикозом беременных изменения баллистокардиограмм встречались значительно чаще и были более значительны, чем при нормальной беременности. При этом была отмечена определенная зависимость между клиническими проявлениями заболевания и качественными показателями баллистокардиограммы. По данным И. М. Ислентьева (1966), при нефропатии I степени изменения баллистокардиограммы были обнаружены в 67,7%, при нефропатии II степени — в 82,3%. Баллистокардиограммы по Броуну были II и III степени, баллистокардиографический индекс у больных поздним токсикозом был равен $0,49 \pm 0,04$ (И. Б. Вербицкая, 1966), по данным В. И. Грищенко (1968) — 0,40. По мнению большинства исследователей, изменения баллистокардиограммы оказались связанными как с влиянием экстракардиальных факторов (смещение сердца высокостоящей диафрагмой, увеличение количества циркулирующей крови), так и с более напряженной работой сердечной мышцы. Имеет место также нарушение процессов газообмена, уменьшенный прилив венозной крови к правому сердцу (В. И. Грищенко, М. М. Ляшенко, 1963).

Таким образом, функциональные изменения сердечно-сосудистой системы отмечаются как во время нормальной беременности, так и при поздних токсикозах беременных. Зависят они от действия многих факторов: капилляроспазма, изменения сосудистого тонуса, увеличения вязкости крови, нарушения сократительной деятельности сердечной мышцы, поражения миокарда, механических факторов (высокое стояние диафрагмы, горизонтальное положение сердца). Изучение некоторых механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы к беременности, предложенное Дипесап и соавторами (1968), при многоплодной

беременности, показало статистически достоверное увеличение периферического кровотока при беременности тройней.

Изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы при позднем токсикозе беременных во многом определяют клинические проявления заболевания и в известной степени его исход для матери и плода.

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК И ПЕЧЕНИ

Существенные изменения претерпевают при токсикозах беременности многие паренхиматозные органы и прежде всего почки и печень.

Изменения фильтрационно-реабсорбционной функции почек обнаруживаются уже при нормальной беременности. И. Н. Пахмуриная (1966) проводила определение минутного диуреза, клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции по креатинину, фильтрационного заряда и реабсорбции натрия, экскреции натрия и калия, а также вычисление коэффициента натрий/калий в моче. У женщин со сроком беременности от 6 до 12 недель оказались увеличенными по сравнению со здоровыми небеременными женщинами диурез и экскреция натрия, клубочковая фильтрация. Процессы обратного всасывания воды в канальцах оказались замедленными. Параллельно изменениям фильтрации и реабсорбции воды происходят изменения и со стороны натрия. Экскреция калия, наоборот, уменьшается. Наличие в выделении этих электролитов приводит к увеличению коэффициента натрий/калий в моче.

Во II триместре беременности изменения характеризуются небольшим увеличением скорости клубочковой фильтрации воды и натрия, повышенной интенсивностью канальцевой реабсорбции натрия. Диурез при этих сроках беременности возвращается к уровню его у здоровых небеременных женщин.

В конце беременности наблюдается олигурия и уменьшение экскреции натрия за счет увеличения реабсорбции и уменьшения фильтрации. Характерно также снижение коэффициента натрий/калий в моче. Экскреция калия существенно не изменяется в течение всей беременности.

На функцию почек у беременных оказывает влияние положение тела. При положении на спине у беременных уменьшается выделение с мочой парааминогиппурата натрия, отмечается более низкое содержание инсулина в моче, чем при положении на боку (Chesley и соавт., 1964).

Влияние положения тела на функцию почек было выявлено Baird и соавторами (1966) методом ренографии J^{131} гиппураном. При беременности сроком 32—40 недель было отмечено явное замедление экскреции мочи, более выраженное справа. При по-

ложении тела на боку эти изменения исчезали. Это дало основание авторам считать причиной нарушения экскреции мочи почками механическое сдавление мочеточников беременной маткой. Большое значение имеют также изменения в гемодинамике почек, вызванные беременностью.

Суточные колебания клубочковой фильтрации у беременных не отличаются от фильтрации у небеременных (Horska и Vedra, 1964).

При поздних токсикозах беременных нарушения фильтрационно-реабсорбционной функции почек еще более выражены (Schlegel, 1959, и др.). Очень часто нарушения функции почек обнаруживаются еще до появления клинических симптомов заболевания (Diasconescu и соавторы, 1967). Л. В. Коломейчук (1964), изучавший выделительную функцию пробами по эндогенному креатинину, обнаружил нарушения фильтрации и реабсорбции почек при всех формах поздних токсикозов, наиболее выражены они при тяжелом течении нефропатии, преэклампсии и эклампсии.

У больных поздним токсикозом изменяются суточные колебания клубочковой фильтрации. Если у здоровых беременных женщин дневная активность сочетается с повышением фильтрации в клубочках, с небольшим уменьшением количества выделяемой мочи, повышением реабсорбции воды, креатининового индекса, удельного веса и экскреции электролитов, то у больных поздним токсикозом дневная жизнедеятельность, наоборот, вызывает уменьшение фильтрации в клубочках, уменьшение количества выделяемой мочи и экскреции электролитов. Реабсорбция воды, креатининовый индекс и удельный вес мочи повышаются (Vedra и Horska, 1964).

Оценка функции почек с помощью радионейфrogramм у больных поздним токсикозом показывали, что функциональные нарушения более выражены в правой почке, что, по-видимому, связано с давлением на нее беременной матки (Stoppelli и соавт., 1966).

Таким образом, и при нормальной беременности и, особенно, при поздних токсикозах беременных отмечаются изменения фильтрационно-реабсорбционной функции почек. Но более выраженные изменения при поздних токсикозах беременных обнаруживаются со стороны васкулярного аппарата почек.

При тяжелых формах поздних токсикозов беременных может развиваться даже острая почечная недостаточность, связанная с резкими нарушениями в гемодинамике почек (М. И. Сорокина, В. Л. Черняков и Б. Д. Верховский, 1966). Ведущим моментом авторы считают развитие гиперкалиемии, которая обуславливает появление ряда симптомов калиевой интоксикации. У больных появляется беспокойство, боли за грудиной, чувство страха, нехватка воздуха, а при высокой гиперкалиемии — одышка

с последующим отеком легких. У некоторых женщин появляется сердечно-сосудистая недостаточность и характерные для гиперкалиемии изменения электрокардиограммы. Исход борьбы с острой почечной недостаточностью, возникающей при поздних токсикозах беременных, зависит не только от степени поражения почек, но и функционального состояния печени.

При гистологических исследованиях в почках при поздних токсикозах наблюдаются явления расстройства кровообращения, неравномерность калибров сосудов, в междольковых артериях и более мелких сосудах обнаруживаются иногда процессы тромбобразования. Отмечается также набухание и дистрофические изменения в клетках канальцев.

Результаты, полученные при чрескожной пункционной биопсии почек у больных эклампсией и преэклампсией, были аналогичны выявленным при гистологических исследованиях секционного материала (Dennis и соавт., 1963; Lopez-Llera и Rubio, 1965; Torres и соавт., 1967).

Исследования под электронным микроскопом позволили обнаружить более тонкие изменения. Piganí и соавторы (1963) описывают резкое сужение просвета капилляров клубочков, в просвете которых почти не содержались эритроциты, увеличение и вакуолизацию цитоплазмы клеток эндотелия. Увеличение цитоплазмы в половине случаев сопровождается увеличением числа митохондрий и зернистости, иногда появляются включения в виде жировых капель. Ядра клеток эндотелия становятся более крупными и округлыми, хроматин отличается меньшей глыбчатостью. Эпителиальные клетки также несколько увеличены, протоплазма более прозрачна, иногда она имеет зернистое строение.

Szabo (1964) при электронномикроскопических исследованиях выявил набухание эндотелиальных клеток гломерулярных капилляров, увеличение числа интеркапиллярных клеток. Все это приводило к сужению капилляров. Интересной находкой было обнаружение отложений аморфного вещества в цитоплазме и под базальной оболочкой.

При иммунофлуоресцентном изучении биопсированной ткани почек Morris и соавторы (1964) выявили, что при поздних токсикозах почечная ткань дает яркую диффузную флуоресценцию клубочков почки. У здоровых беременных такой флуоресценции не наблюдается.

Следует отметить, что метод чрескожной почечной биопсии, несмотря на полученные интересные результаты, не может найти широкого распространения, особенно среди советских акушеров-гинекологов, потому что он не безопасен. Так, Torres и соавторы (1967) сообщили об образовании у одной больной периренальной гематомы, по поводу которой была произведена нефрэктомия. Schwitz и соавторы (1965) гематому околопочечной

области выявили у 4 из 77 беременных, которым была произведена биопсия.

Не меньшие изменения, чем в почках, обнаруживаются во время нормальной беременности и при поздних токсикозах, в печени.

Для оценки функционального состояния печени были использованы многочисленные пробы. В настоящее время значение некоторых из них оказалось весьма проблематичным, и они не имеют той ценности, какую придавали им авторы. Поэтому мы остановимся лишь на работах, в которых были применены более современные методики. Детальный обзор по этому вопросу был дан Д. Ф. Чеботаревым (1956), В. Г. Бутомо и В. А. Повжитковым (1962), А. Котасек (1962), Е. Абузел и соавторами (1962).

Уже во время нормальной беременности отмечается некоторая лабильность функции печени. У здоровых беременных женщин при электрофоретических исследованиях обнаруживается умеренная гипоальбуминемия и увеличение альфа₁-, альфа₂- и бета-глобулинов (Л. Г. Сотникова, 1959; С. И. Кошкина, 1961; Э. Д. Шапранова, 1966; Bayer, 1966, и др.) и протромбинового индекса (А. Ф. Гришаев, 1953; М. А. Петров-Маслаков и М. А. Репина, 1968, и др.). Однако изменения содержания протромбина на протяжении нормальной беременности отмечают не все авторы. С. И. Кошкина (1961), А. М. Королева (1957), Alexander и соавторы (1956) не обнаружили увеличения содержания протромбина у здоровых беременных женщин. С. Ш. Пинкус (1961) описывает умеренное снижение протромбинового индекса у женщин с нормально протекающей беременностью. Увеличение содержания фибриногена при нормальной беременности описано Е. П. Романовой (1928), Л. З. Балезлиным (1965), De Alvarez и соавторами (1961).

К концу беременности увеличивается количество углеводов в печени примерно на 60% по сравнению с небеременными женщинами (А. Котасек, 1962). Отмечается пониженная толерантность к глюкозе и левулезе (С. И. Кошкина, 1961; А. Котасек, 1962), повышается уровень гликопротеидов и сиаловых кислот в крови (Л. Г. Сотникова, 1964; Shetlar и соавт., 1958).

У беременных обнаружена повышенная липемия (Seitz и Amreich, 1954; Pigeaud и соавт., 1965), высокое содержание билирубина, холестерина и кетонов в крови (Scandrett, 1959; Green, 1966; Patel и соавт., 1966). Содержание кетоновых тел в крови здоровых беременных женщин особенно увеличивается после инъекции адреналина (Salvini, 1936).

Образование мочевины у беременных снижается, а аммиака, аминокислот и других межклеточных продуктов, наоборот, повышается (А. М. Королева, 1959; Armstrong и Yates, 1964, и др.).

Однако суммарное содержание незаменимых аминокислот у беременных оказалось на 28%, а связанных с переаминирова-

нием — на 16% ниже, чем у здоровых небеременных женщин (Е. М. Тютина, 1968).

По мере развития беременности увеличивается содержание щелочных фосфатаз, активность сывороточной альдолазы, глютамино-щавелевоуксусной и глютаминопировиноградной трансаминаз (Р. Л. Шуб и Смильшкальне, 1964; Д. Б. Розентул, 1965; М. А. Петров-Маслаков и Ю. Л. Волков, 1967; Kessler и Andros, 1964; Dobryszyska и Woyton, 1960). Активность щелочной фосфатазы особенно нарастает в зоне альбуминов. Увеличение активности щелочной фосфатазы и ее изоэнзимов в области бета- и гамма-глобулинов умеренное. У здоровых небеременных женщин активность щелочной фосфатазы располагается во всех зонах, но наибольшей она бывает в зоне альфа₂-глобулинов, наименьшей — в зоне гамма-глобулинов (Ом Пракаш Багга, В. Д. Муллик и О. Ф. Тарасов, 1968).

Для оценки способности печени к обезвреживанию веществ в клинике довольно часто применяют пробу, основанную на образовании гиппуровой кислоты после введения в организм бензойной кислоты.

К концу беременности выделение гиппуровой кислоты заметно снижается (С. В. Кисин, 1950; С. И. Кошкина, 1961, и др.).

При поздних токсикозах беременных отмечают более значительные нарушения функции печени. У больных поздним токсикозом беременных выявляется не только выраженная гипоальбуминемия и диспротеинемия, но и гипопропротеинемия (С. М. Ниязова, 1963; Е. Н. Круглов, 1963; А. М. Шевченко, 1968). По данным большинства авторов, при этом происходит увеличение альфа₁-, альфа₂- и бета-глобулинов. Лишь отдельные авторы отмечали уменьшение бета-глобулинов (С. М. Геворкян, 1962). По мнению ряда исследователей, прогностически неблагоприятным показателем является снижение альбумино-глобулинового показателя (Е. А. Могмян, 1957).

Содержание фибриногена в крови больных поздним токсикозом отчетливо повышается (К. В. Порай-Кошиц, 1965; В. В. Штейнгауэр, 1965; Szirmai, 1955). Уровень протромбина падает, особенно при тяжелых формах поздних токсикозов беременных (А. Ф. Гришаев, 1953; О. М. Геворкян, 1962, и др.).

При эклампсии и преэклампсии было обнаружено значительное повышение полипептидов крови, мочевины, мочевой кислоты. По данным Riedel (1963), у здоровых беременных среднее содержание мочевины составляло 16,5 мг на 100 мл крови, при легкой форме нефропатии — 21,3 мг, при тяжелой форме — 31,2 мг, при очень тяжелой форме — более 42 мг на 100 мл крови. Остаточный азот крови обычно бывает в пределах нормы.

При позднем токсикозе беременных значительно увеличивается содержание углеводно-белковых комплексов крови. Из-

менения метаболизма углеводов при поздних токсикозах сходны с таковыми при нормальной беременности.

Изменения липидов плазмы (глицеридов, фосфолипидов, холестерола, незфирных жирных кислот) у больных поздним токсикозом еще более значительны, чем при нормальной беременности (Quinto и соавт., 1967; Tasaki и др., 1967). Общее количество липидов возрастает до 900—1200 мг% (Kotasek, Fassati и соавт., 1965), в то время как у здоровых беременных содержание их находится в пределах 320—520 мг%. В крови повышается содержание молочной кислоты, кетоновых тел (бета-оксимасляной кислоты, ацетоуксусной кислоты, ацетона), гуанидина, фенолов, щелочных фосфатаз (Lee и Lewis, 1963; Cuzzen и Morris, 1965). Распределение зон активности щелочной фосфатазы и изоэнзимов у больных поздним токсикозом мало отличается от описанных у здоровых беременных женщин. Только у больных эклампсией отмечается более отчетливое нарастание активности изоэнзимов в зоне альфа- и бета-глобулинов.

Для больных поздним токсикозом характерным является повышение активности глютамино-пировиноградной и щавелевоуксусной трансаминаз и альдолазы (М. А. Петров-Маслаков и Ю. Л. Волков, 1967; Dömlötöri, и соавт., 1964).

Содержание адиуретазы оказалось у больных поздним токсикозом значительно ниже нормы. Низкая адиуретическая активность крови беременных, по мнению Kotasek и Holecsek (1967), может оказать влияние на активность вазопрессина. При физиологически протекающей беременности активность вазопрессина такая же, как у небеременных женщин. При легкой форме нефропатии активность вазопрессина повышена на 34,5%, при тяжелой форме — на 95,4%. Инактивация вазопрессина у больных поздним токсикозом нарушена. В эксперименте инактивация вазопрессина успешно достигается добавлением сыворотки крови здоровых беременных женщин.

Выделение гиппуровой кислоты у больных поздним токсикозом беременных снижено. Наиболее резкие нарушения антитоксической функции печени были обнаружены при тяжелых формах поздних токсикозов беременных (С. М. Геворкян, 1962; Э. Д. Шапранова, 1966). У 20—50% больных поздним токсикозом оказывается положительной реакция Таката — Ара, у большинства — проба Вельтмана, в 38% — тимоловая проба (А. Котасек, 1962).

Ценным методом для определения функции печени, по мнению Котасека, является бромсульфталейновый тест, который оказался положительным у 88% больных тяжелой формой поздних токсикозов. Аналогичный вывод делает Ylostalo с соавт. (1967).

При тяжелых формах поздних токсикозов беременных в моче обнаруживаются большие количества мочевины, мочевой кислоты, аммиака, аминокислот (С. И. Кошкина, 1961).

Магнео и соавторы (1964) пытались выявить влияние фактора питания на возникновение нарушений функции печени у больных нефропатией. Под наблюдением у них находилось 50 больных, из которых 29 получали нормальное питание (2300 калорий в день), 18—1200—1800 калорий в день и 3—менее 1200 калорий в день за счет недостатка в пище белков животного происхождения. При изучении у больных прямого и непрямого билирубина, протромбинового времени, общего и эфирного холестерина и ферментативной активности крови были выявлены изменения, свидетельствовавшие о нарушении функции печени. Морфологические изменения печени оказались незначительными и неспецифическими. Лишь при эклампсии были обнаружены выраженные изменения: увеличение клеток Купера, большие вариации в размерах и содержании хроматина в ядрах, жировое превращение клеток. В ряде случаев обнаруживались некротические очаги в центральных отделах долей печени, реже по периферии и фиброзные тромбы в синусоидах.

На основании своих исследований авторы пришли к выводу, что чрезмерное питание является фактором, предрасполагающим к развитию поздних токсикозов беременных и нарушению функции печени. По мнению Goldstein и McKay (1965), большую роль играет рацион с высоким содержанием перекисей липидов. У экспериментальных животных назначение диеты, содержащей продукты окисленного жира, приводило к задержке их в печени, почках и плаценте.

В заключение следует отметить, что поражение печени является вторичным, и нарушения ее функции, отмечаемые у больных поздним токсикозом многими авторами, играют хотя и значительную роль в патогенезе этих заболеваний у беременных, но являются не причиной, а следствием токсикоза.

ФУНКЦИЯ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ

При поздних токсикозах беременных происходит перестройка всех регуляторных гормональных механизмов. Гормональные сдвиги находятся в тесной взаимосвязи с изменениями в центральной нервной системе. Известно, что интеграция сложного комплекса гормональных, трофических изменений, вегетативных реакций осуществляется в центральной нервной системе. Сложные взаимоотношения между нервными и гормональными механизмами, функциональная целостность всех эндокринных желез очень затрудняют анализ функциональных изменений отдельных желез.

Изменения функции щитовидной железы отмечаются уже во время нормальной беременности. Косвенным показателем функционального состояния щитовидной железы является величина

основного обмена, которая повышается при нормальной беременности на 10—30%. Прямым показателем функционального состояния щитовидной железы является обмен йода в организме. При беременности суточная потребность в йоде значительно повышается. У здоровых беременных женщин повышается содержание белковосвязанного йода, тиреоидносвязанного йода (бутанолэкстрагируемой фракции), увеличивается поглощение радиоактивного изотопа J^{131} (Л. И. Лобановская и соавт., 1956; З. А. Чиладзе, 1957; Р. Ш. Гросблат, 1965; Gorowski и соавт., 1967, и др.). Во время беременности увеличивается примерно в 2—2 $\frac{1}{2}$ раза способность белков плазмы связывать тироксин (Dowling и соавторы, 1956, и др.). Экскреция йода почками во время беременности увеличивается (Baschieri и соавторы, 1959, и др.).

Остается в пределах нормы свободный тетраидтиронин (тироксин). Содержание трийодтиронина и йода в сыворотке крови даже снижается. По данным Artner и Golob (1964), при нормальной беременности содержание связанного с белком йода не повышается. Среднее содержание связанного с белком йода и небеременных составляет 5,11 $\gamma\%$, у беременных — 6,40 $\gamma\%$, у рожениц — 3,93 $\gamma\%$. Orban и соавторы (1966) обнаружили повышенное выделение гормона щитовидной железы лишь у отдельных здоровых беременных женщин. По данным Е. С. Павловой (1938), некоторое повышение функции щитовидной железы происходит в первой половине беременности, во второй ее половине отмечается гипофункция.

Повышение гормонообразующей способности щитовидной железы во время нормальной беременности происходит под влиянием эстрогенов (Engstrom и Markarbt, 1954; Feldman и Danowski, 1956). По мнению Н. С. Бакшеева и М. М. Ганича (1963), таким стимулирующим действием обладают прогестерон и гонадотропины.

Гормонообразующая функция щитовидной железы у больных поздним токсикозом беременных еще более усиливается по сравнению со здоровыми беременными. У больных поздним токсикозом ухудшается способность глобулинов связывать тироксин (Г. В. Валеева, 1967). Известно, что альфа-глобулины плазмы, связывающие тироксин, несут регулирующую функцию, ограничивая поступление тироксина в клетки. На этом основании Г. В. Валеева (1967) предполагает, что состояние больных может ухудшаться за счет повышенной циркуляции несвязанных тиреоидных гормонов и изменения характера утилизации их на периферии. При позднем токсикозе беременности было обнаружено высокое содержание связанного с белками йода (Peters и соавторы, 1948). По данным Р. Ш. Гросблат (1965), после соответствующего курса терапии содержание связанного с бел-

ками йода в крови больных с отеками снижалось до величин, обнаруживаемых в соответствующие сроки физиологической беременности. Напротив, Dumont и Feitz (1964) у 50% женщин, течение беременности у которых было осложнено абортми, внутриутробной смертью плода или нефропатией, выявили гипотиреозидизм.

По данным В. И. Алипова (1968), частота токсикозов второй половины беременности при эутиреоидном зобе не повышена. При тиреотоксикозе поздние токсикозы беременности встречаются чаще (17—18%) и протекают более тяжело.

При гипотиреозе также повышена частота токсикозов второй половины беременности (до 12—13%), причем их течение может иногда маскироваться основным заболеванием, протекающим со склонностью к отекам.

При рациональном лечении заболеваний щитовидной железы во время беременности частота возникновения токсикоза беременности снижается по сравнению с недостаточно лечеными или нелечеными. При лечении больных поздним токсикозом многие авторы применяли с хорошим эффектом тиреоидин (А. П. Николаев, 1958; Г. М. Шполянский, 1943).

Очень значительны при нормальной беременности и особенно при позднем токсикозе беременных изменения функции надпочечников. На протяжении нормальной беременности отмечается состояние физиологического гиперкортицизма. Содержание общих глюкокортикоидов в суточной моче увеличивается, начиная со второго месяца беременности и достигает максимума в конце беременности (Gavrilescu и соавторы, 1967). Повышается также содержание прегнандиола. С развитием беременности постоянно нарастает выделение 17-кетостероидов (Burthiault и соавторы, 1965). Количество 17-оксикортикостероидов в крови увеличивается и прогрессивно нарастает, достигая максимума к ее концу. Экскреция 17-оксикортикостероидов с мочой до 33 недель находится в пределах величин, характерных для небеременных, лишь в конце беременности отмечается некоторое повышение экскреции их (И. Ю. Подольская, 1965).

Состояние гиперреактивности и гиперплазии коры надпочечников при нормальной беременности было обнаружено также Fassati и соавторами (1967), изучавшими содержание общих 17-кетостероидов, 11- β -гидроксиандростерона, 11- β -гидроксиэпиандростерона, 11- β -кетоэтиохоланолона, 11-кетоандростерона, дегидроэпиандростерона, этиохоланолона и андростерона. Повышение уровня свободных кортикостероидов у беременных женщин обусловлено, по мнению o'Avossa (1968), не чрезмерной гормональной продукцией, а снижением их метаболизма.

При позднем токсикозе беременных, особенно при тяжелых его формах, количество кортикостероидов увеличивается по

сравнению с тем, что обнаруживается при нормальной беременности почти в 2 раза, а после припадков эclamпсических судорог — более чем в 7 раз (В. П. Карпушин, 1969; Devis и Feskhoudt, 1950). Parviainen и соавторы (1950), Masson и соавторы (1950) считают, что повышенная функция коры надпочечников играет определенную роль в возникновении поздних токсикозов беременных.

Выделение с мочой общих нейтральных кетостероидов у больных поздним токсикозом беременных оказалось значительно сниженным по сравнению со здоровыми беременными женщинами (Campragnoli и соавт., 1967). Увеличение 17-кетостероидов у больных поздним токсикозом оказалось значительно меньшим, чем у здоровых беременных (Fassati и соавторы, 1967). Kotasek (1967) особое внимание обращает на исчезновение в моче больных поздним токсикозом дегидроэпиандростерона, считая его отсутствие новым, практически важным симптомом заболевания. По мнению автора, недостаток дегидроэпиандростерона имеет значение в патогенезе поздних токсикозов. Дегидроэпиандростерон, подавляя активность дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата, приводит к нарушению активности пентозного цикла, регулирующего синтез жирных кислот и холестерина.

Экскреция альдостерона с суточным количеством мочи увеличивается, причем установлена явная зависимость между выделением альдостерона и клинической картиной заболевания. По данным В. Кузнецовой (1966), при водянке беременных с мочой выделялось $66 \pm 10,8$ μ , при нефропатии III степени $176 \pm 10,4$ μ . Соответственно экскреции альдостерона менялось содержание К и Na в сыворотке крови.

Во время нормальной беременности отмечается гиперинсулинемия (Goetz и соавторы, 1965). По мнению Spellacy и соавторов (1966), гиперинсулинемия, возникающая в первом триместре беременности и достигающая максимума в третьем — обусловлена повышенной функцией поджелудочной железы. Однако Rigi и соавторы (1966), изучавшие хроматографическим методом с использованием инсулина, меченного J^{131} , инсулиносвязывающие свойства белков плазмы в поздние сроки беременности, не сумели обнаружить увеличение в плазме крови инсулина, меченного J^{131} и связанного с белком.

Очень интенсивна во время беременности гормональная функция яичников, особенно в первой половине беременности (Е. И. Кватер и И. И. Каганович, 1947, и др.). Во второй половине беременности значительную роль в продукции эстрогенов играет плацента. Однако, по данным П. Г. Шушания (1950, 1955, 1958), в I половине беременности плацента продуцирует большее количество эстрогенов, чем во II половину. Уровень эстрадиола в плазме крови при нормальной беременности

начинает повышаться с 25-й недели беременности (Н. С. Агаджанов, 1950; Ratanasopa и соавторы, 1967). По мнению большинства исследователей, при поздних токсикозах беременных экскреция эстрогенов отчетливо снижается, при этом выделение эстрогена увеличивается, а эстрадиола уменьшается (В. Н. Наместников, 1959; Е. И. Кватер, 1957; Ruozzi и соавторы, 1967, и др.). Однако Н. С. Агаджанов (1953) находил увеличение количества эстрогенов как в крови, так и в моче больных поздним токсикозом беременных. Изменения содержания прогестерона происходят параллельно изменению содержания эстрогенов. Уменьшение содержания как экстрогенов, так и прогестерона у больных поздним токсикозом является, по мнению Smith и Smith (1935), причиной ишемии плаценты и дегенеративных изменений в ней. Dalton (1955) считает недостаток прогестерона в организме беременных одной из причин развития поздних токсикозов беременных.

Большие анатомические и функциональные изменения происходят во время нормальной беременности и при поздних токсикозах беременных в гипофизе. Изменения гормональной функции задней доли гипофиза были положены Hofbauer (1918), а затем Anselmino и Hoffman (1931) в основу «питуитринной» теории поздних токсикозов беременных. Увеличение продукции антидиуретического гормона приводило, по мнению авторов, к задержке жидкости в тканях, а вазопрессина — к повышению артериального давления. Smith и Smith (1935) считали, что резкое уменьшение эстрогенов и прогестерона на фоне чрезмерно повышенного содержания гонадотропных гормонов могло быть причиной возникновения эклампсии.

Явления гипофункции паращитовидных желез во время беременности отмечены акушерами-гинекологами давно. Этим изменениям придавали особое значение в возникновении некоторых симптомов поздних токсикозов (А. И. Петченко, 1964). Состояние латентной тетании при беременности связывали с нарушением кальциевого обмена, обусловленного дисфункцией паращитовидных желез, приводящей к гипокальциемии, возникновению судорог, спазму пилорического отдела желудка и астматическим проявлениям (Г. М. Шполянский). Применение современных методов исследования для изучения функции паращитовидных желез позволило выявить ряд новых данных. Так, Voglione (1966) изучал содержание кальция в сыворотке крови после внутривенного введения двуназтриевой соли этилен-диамино-тетрауксусной кислоты. Концентрация кальция в сыворотке крови определялась до введения препарата, сразу после введения и спустя 4, 8, 12 и 24 часа от начала пробы. После окончания введения отмечалось значительное снижение уровня кальция как у здоровых небеременных (77,6% от исходной величины), так и беременных женщин (71,3—76,4%). Через

24 часа содержание кальция крови составляло в контрольной группе 101,5% от исходной величины, у беременных на 9-м месяце — 99%.

Изменения функционального состояния различных гормональных систем при нормальной беременности и позднем токсикозе возникают, по-видимому, вторично. В свою очередь, вторично возникшие нарушения гормонального равновесия ведут к изменению состояния нервной системы, трофической функции организма и обмена веществ.

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Обмен белков, аминокислот, нуклеиновых кислот, углеводов и жиров осуществляется благодаря многообразным анаболическим и катаболическим процессам. Многие проявления нарушения обмена были описаны нами в разделах, посвященных функции печени, почек и других органов, так как нарушения обменных процессов неотделимы от проблемы нарушения функции отдельных органов и тканей. Так, в центре клинических повреждений белкового обмена находится система печень — плазма. В этом разделе мы дадим краткую характеристику изменений межуточного обмена во время беременности и при поздних токсикозах, еще не описанных нами.

Одним из показателей окислительно-восстановительного потенциала организма служит содержание восстановленного глутатиона. Физиологические функции глутатиона основаны на реакциях SH-группы, специфическим носителем которой он является. Исследования Balak (1965) показали, что количество восстановленного глутатиона в крови больных поздним токсикозом закономерно снижается по мере нарастания тяжести заболевания. Количественное определение общей и нейтральной серы в моче не выявили определенных закономерностей.

У больных эклампсией отмечается повышение активности глутамин-оксал-ацетат-трансаминазы, глутамат-пирувиат-трансаминазы, лактат- и малат-дегидрогеназы (Skalicky и соавторы, 1967). Эти тесты часто используются также для распознавания заболевания печени.

Отмечаются во время беременности и особенно при поздних токсикозах существенные сдвиги в метаболизме аминокислот. Stark и Schlund (1964) проводили исследования α -кетоглутаровой кислоты, являющейся продуктом метаболизма гистидина, пролина, аргинина и лизина, и обнаружили, что содержание ее было повышено во время родов ($0,26 \pm 0,024$ мг%). У здоровых небеременных и беременных женщин содержание α -кетоглутаровой кислоты, по данным автора, было примерно одинаковым.

Во время беременности отмечается увеличение активности лейцин-аминопептидазы (ЛАП), достигающей максимума на

39-й неделе. На 40-й неделе содержание ее несколько снижалось, но оказывалось все-таки увеличенным по сравнению с контрольной группой здоровых небеременных в 15,3 раза (Rimback и Schreiner, 1967). При тяжелых формах поздних токсикозов активность этого протеолитического фермента была на 40—90% выше, чем у здоровых беременных женщин (Sznolnal и соавторы, 1968).

На повышение активности аминотераз в крови больных поздним токсикозом указывают Г. Ф. Пономарева и Л. В. Коломейчук (1964), Szinyai и соавторы (1962) и др. Н. А. Фарбер и соавторы (1966) гиперферментемию отмечали лишь при эклампсии беременных и почечнопеченочном синдроме, сопровождавшихся более или менее выраженной желтухой.

Повышается во время нормальной беременности содержание треонина и других аминокислот в сыворотке крови (Armstrong и Jates, 1964). У больных поздним токсикозом беременных, как позволили установить хроматографические исследования нуклеотидов и фосфорных соединений в эритроцитах, отмечается значительное снижение уровня аденозин-5-трифосфата, аденозин-5-дифосфата, никотин-амидоаденинового динуклеотида, никотинамидо-аденинового динуклеотидфосфата и 2,3-дифосфоглицерида по сравнению со здоровыми беременными (Lachowicz, 1968). Значительно увеличивается при поздних токсикозах беременных количество кислотнорастворимых нуклеотидов крови (Hayashi, 1966).

Важными показателями метаболизма углеводов является β -глюкуронидаза. При нормальной беременности активность β -глюкуронидазы увеличивается (Ozieblo и Paszko, 1964). У больных поздним токсикозом беременных активность β -глюкуронидазы увеличивается параллельно нарастанию тяжести заболевания. По данным Waronski и соавторов (1967), у здоровых беременных активность фермента составляла 840 ед., при легкой форме токсикоза — 870 ед., при эклампсии — 1480 ед.

Изменения кислотнощелочного равновесия во время беременности, нормальных родов и особенно при поздних токсикозах отмечали И. Т. Мильченко и О. С. Манойлова (1956, 1964), Г. М. Савельева (1966), Ojanen и соавт. (1965).

Очень значительны изменения водно-солевого обмена при поздних токсикозах беременных. В качестве объективного показателя водно-солевого обмена О. С. Жукова (1967) проводила определение объема внеклеточной жидкости. У здоровых беременных по сравнению с небеременными отмечалась задержка внеклеточной жидкости в среднем на 7%. Задержка жидкости сопровождалась задержкой электролитов, в частности натрия. Содержание натрия во внеклеточной жидкости оказалось значительно выше у беременных, чем у небеременных. В плазме содержание его было при беременности в пределах физиологи-

ческой нормы. Аналогичные данные приводят Brody и Spetz (1967). У больных поздним токсикозом общее количество внеклеточной жидкости оказалось таким же, как и при нормальной беременности. По данным Mahran (1964), у больных поздним токсикозом обнаруживалась значительная задержка воды в организме (61,8%) по сравнению со здоровыми беременными (57,5%), а скорость кругооборота оказывалась уменьшенной.

Существенно изменяется обмен электролитов. В первой половине беременности отмечается увеличение содержания натрия и кальция в крови, содержание калия и фосфора уменьшается, во второй половине беременности, наоборот, содержание натрия и кальция уменьшается, а калия и фосфора увеличивается (Б. В. Шувев, 1966). По данным Г. Б. Кравцовой (1965), содержание натрия в плазме крови здоровых беременных и больных поздним токсикозом остается стабильным даже при значительных нарушениях водно-электролитного обмена. У здоровых беременных женщин содержание натрия в плазме составляло $137,2 \pm 1,86$ м-экв/л, у больных поздним токсикозом — $138,6 \pm 0,92$ м-экв/л. Экскреция натрия с мочой у больных поздним токсикозом резко снижалась ($64,4 \pm 2,4$ м-экв/м²) по сравнению с натриурезом у здоровых беременных ($84,5 \pm 4,5$ м-экв/м²), что указывало на значительную задержку натрия в организме больных поздним токсикозом. Наибольшие изменения были обнаружены автором при резко выраженной водянке. У больных нефропатией были выявлены глубокие изменения фосфорно-кальциевого обмена. Содержание общего фосфата крови резко снижалось, одновременно отмечалось увеличение содержания неорганического фосфора (В. С. Артамонов, 1966; Р. И. Малыгина и соавторы, 1965).

В непосредственной связи с обменными нарушениями находятся изменения в содержании микроэлементов. Микроэлементы входят в состав многих ферментов, гормонов, витаминов, оказывают влияние на внутриклеточный обмен, тканевое дыхание, процессы роста, кроветворение и другие важные функции организма. Так, цинк и марганец играют важную роль в тонких механизмах реакции дегидрирования. Железо необходимо для реакции флавопротеида с цитохромом. В состав флавопротеидов входят также магний, медь и молибден.

В крови беременных женщин методом эмиссионного спектрального анализа было обнаружено 13 микроэлементов: кремний, алюминий, железо, титан, марганец, хром, никель, медь, свинец, цинк, серебро, барий, стронций (Е. Д. Лаптиева, 1966). Содержание меди в крови беременных увеличивается по мере прогрессирования беременности. По данным В. Н. Кожевникова (1965), при сроке беременности 5—8 недель содержание меди составляет 119 мкг%; при сроке 37—40 недель — 262 мкг%. И. А. Агауллаханов (1966) нашел увеличение содержания меди

начиная с 4-го месяца, негемоглобинного железа — с 7-го месяца беременности. Наибольший уровень меди в крови определяется на 10-м месяце беременности (Докитов, 1968). Содержание меди в крови рожениц на 63% выше, чем у небеременных. Почти вся медь ($176,9 \pm 5,4$ мкг% из $213,45 \pm 6,3$ мкг%) связана с альфа₂-глобулином в виде церулоплазмينا (Ю. В. Тарадайко, 1964).

При поздних токсикозах беременных увеличение меди в крови еще более значительно по сравнению со здоровыми беременными женщинами (З. М. Расули, 1963; Wojcicka и Zapalowski, 1963, и др.)

По данным большинства исследователей, содержание железа, марганца, кобальта в крови беременных снижается (Г. А. Глазков и соавторы, 1965; Б. А. Аграновская, 1966, 1967). Е. П. Гребенников (1964) определял в крови здоровых беременных и больных поздним токсикозом содержание меди, марганца, кремния, алюминия и титана и обнаружил, что у больных поздним токсикозом количество микроэлементов снижается тем значительно, чем тяжелее форма заболевания. По мнению этого автора (1968), при проведении комплексной терапии целесообразно дополнительное введение в рацион питания больных женщин микроэлементов меди. Назначение кобальта здоровым беременным женщинам приводит у них к усиленному размножению клеточных ядер, повышению употребления гликогена и возрастанию активности специфических и неспецифических фосфатаз (Glowinski и соавторы, 1966).

Во время беременности потребность в витаминах, имеющих большое значение для внутриутробного развития плода и регуляции процессов жизнедеятельности организма, значительно увеличивается (Р. Л. Шуб с соавт., 1937; Г. А. Бакшт, 1947; М. А. Петров-Маслаков, 1955; Neuweiler, 1937, и др.).

Витамин А осуществляет общее влияние на существование и рост различных видов клеток, особенно эпителиальных, и играет важную роль в процессе зрения. Содержание витамина А во время беременности, по мнению большинства исследователей, снижено. По мнению Guggisberg (1935), количество витамина А в крови беременных лишь незначительно снижено. Gaehthgens (1937) у 35,6% обследованных беременных женщин вообще не обнаружил витамина А при сохраненном нормальном количестве каротина. Недостаток витамина А имеет значение в возникновении акушерской патологии. По данным Б. А. Кудряшова и соавт. (1937), у 20% женщин, страдавших привычными абортами, была обнаружена А-витаминная недостаточность. Экскреция витамина А прогрессивно увеличивается начиная с 3-го месяца беременности, после родов содержание его в моче резко падает, через 6 дней после родов витамин А в моче не определяется (Richter, 1964).

Витамин В₁ в форме тиаминпирофосфата участвует в качестве коэнзима в различных видах дегидрирования. Общеизвестна роль тиамина в родовой деятельности (Р. Л. Шуб, В. М. Чернов и соавт., 1947; А. П. Николаев, 1959; Aicardi, 1951).

Не менее важное значение в обмене веществ имеет В₂. При недостатке рибофлавина нарушается использование аминокислот, снижается синтез белков. Содержание рибофлавина в крови и экскреция его с мочой у беременных уменьшаются в последние месяцы беременности (Brzezinski и соавторы, 1952, и др.). При недостатке витамина В₂ у беременных повышается процент преждевременных родов, чаще наблюдается слабость родовой деятельности, гипо- и алактация.

Огромна роль витамина В₆, представляющего собой родственные соединения группы пиридоксина. В организме они переходят в пиридоксаль-5-фосфат. От пиридоксалевого энзима зависит обмен триптофана, образование гистамина, цистеина, усвоение аминокислот клетками и целый ряд других биохимических превращений. Это универсальное значение пиридоксала лежит в основе многообразия явлений его недостаточности. У беременных женщин содержание пиридоксина в крови отличается от уровня его у небеременных. Однако В. К. Зубович (1963) обнаружил, что содержание свободного пиридоксина в крови рожениц составляет 0,973 мкг%, т. е. 20,6% к общему его количеству. У здоровых людей содержание свободных фракций витамина В₆ в сыворотке крови к общему его количеству равно примерно 20%. При нефропатии беременных отмечается дефицит пиридоксина (Г. Я. Виленкина и О. Н. Шляхтина, 1958; Р. Л. Шуб, 1961, и др.). Было выявлено также значительное снижение В₆ в плаценте больных поздним токсикозом по сравнению со здоровыми беременными. Так, по данным Klieger и соавторов (1966), количество пиридоксина в плаценте у здоровых беременных составляет 239 мгу на 1 г ткани, при поздних токсикозах — 99,6 мгу. Клинические проявления дефицита витамина В₆ напоминают проявления поздних токсикозов беременных: отеки, судороги, жировая дегенерация печени, отек коры мозга, подкорковых узлов и дегенеративные изменения мозговой ткани.

Большое значение в промежуточном обмене аминокислот имеют фолиевая кислота, участвующая в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований и аминокислот, необходимых для образования нуклеиновых кислот и белка. Вместе с витамином В₁₂ фолиевая кислота принимает участие в синтезе гемоглобина. У здоровых беременных женщин содержание фолиевой кислоты в крови снижается, по данным Vanier и Tuas (1966), начиная с 28-й недели беременности, М. Т. Пулатовой (1966), Dawson (1966) — только в конце беременности. При недостатке фолиевой кислоты значительно увеличивается экскреция форминоглутаминовой кислоты (ФГ) с мочой после стандартной нагрузки

гистидином. У больных поздним токсикозом беременных дефицит фолиевой кислоты значительно возрастает (Stone и соавт., 1967).

Значительные изменения в содержании пиридоксина и фолиевой кислоты, важное значение их в процессах жизнедеятельности организма привели некоторых исследователей к мысли, что недостаточность этих веществ может способствовать возникновению поздних токсикозов беременных. При лечении больных поздним токсикозом витамином В₆ и фолиевой кислотой, особенно в сочетании с магниезиальной терапией, был получен хороший эффект (Р. Л. Шуб, 1961).

Содержание витамина В₁₂, по данным В. А. Богдановой (1959), в крови здоровых беременных также снижено. В крови здоровых небеременных женщин количество его составляло 0,07γ%, в крови здоровых беременных — 0,008γ%. Temperley и Meehan (1968) обнаружили падение уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови женщин со сроком беременности до 32 недель, затем содержание витамина В₁₂ стабилизировалось.

Витамин D играет важную роль в антенатальной профилактике рахита. Р. Л. Шуб (1961) считает целесообразным профилактическое применение витамина D, начиная с 7-го месяца беременности.

Витамин С находится в тесной связи с функцией яичников, надпочечников, щитовидной и других желез внутренней секреции, что указывает на многообразие функции аскорбиновой кислоты в организме. Аскорбиновая кислота вместе с продуктом своего дегидрирования — дегидроаскорбиновой кислотой — образует окислительно-восстановительную систему. Известно значение аскорбиновой кислоты для системы глутатиона, биосинтеза кортикоидов, гидроксилирования пролина и лизина.

Во время беременности содержание витамина С несколько уменьшается, колеблясь в пределах 0,50—1,2 мг% (Р. Л. Шуб, 1940; М. А. Петров-Маслаков, 1949; М. Т. Пулатова, 1966). По данным К. И. Орловой и М. Г. Смирновой (1961), у большинства здоровых беременных, живущих на Севере, содержание витамина С находится в пределах 0,13—0,56 мг%. Stojanov (1963) обнаружил снижение содержания витамина С в крови беременных начиная с 2—3-го месяца беременности (0,8 мг%). В последние месяцы беременности содержание витамина С составляло 0,72 мг%, у первородящих содержание витамина С в крови было несколько ниже, чем у повторнородящих. В плаценте содержание витамина С остается стабильным на протяжении всей беременности, составляя в I триместре $11,56 \pm 0,64$ мг%, в зрелой плаценте — $11,11 \pm 1,44$ мг% (Спилка и соавт., 1965). Stojanov (1963) обнаружил увеличение содержания витамина С в плаценте при сроке беременности 4 месяца в 10 мг%, при доношенной беременности — 15,6 мг%. Профилактическая витами-

низация беременных значительно снижала количество осложнений во время беременности, в родах и в послеродовом периоде (М. А. Петров-Маслаков, 1948). При поздних токсикозах беременных уровень аскорбиновой кислоты оказался значительно ниже, чем у здоровых беременных (К. И. Орлова и М. Г. Смирнова, 1961). При этом уменьшалось количество восстановленной аскорбиновой кислоты, содержание же ее в окисленной форме было значительно выше, чем при нормальной беременности (Clemetson и Andersen, 1964). Особенно низкое содержание витамина С в крови больных поздним токсикозом было обнаружено в зимние и весенние месяцы (М. Н. Волох-Исаева, 1968). Назначение витамина С при нефропатии способствует быстрому исчезновению отеков.

Достаточно изучены изменения во время беременности содержания токоферола. Биохимические функции токоферола заключаются в способности угнетать самоокисление ненасыщенных соединений (каротина, витамина А, ненасыщенных жирных кислот). Токоферол тормозит повреждение печени при диете с недостаточным содержанием белка. Известно, что витамин Е оказывает благоприятное действие на течение беременности и родов. Л. В. Книш (1966) обнаружил, что регрессивные изменения плаценты были выражены слабее у беременных, получавших витамин Е. Децидуальный слой был шире, состоял из комплексов крупных полигональных клеток с хорошо выраженным ядром и базофильной протоплазмой; синцитиальный покров представлял собой четко выраженную кайму с хорошо окрашенными ядрами плазматических клеток. Фиброз стромы терминальных ворсинок встречался реже и был слабее выражен, кровеносных сосудов было больше, они были полнокровны и имели более широкий просвет. Получение диеты, лишенной витамина Е, создавало условия для возникновения экспериментального токсикоза беременных (Zunker и соавт., 1965).

Витамин Р с успехом применяется у беременных женщин с повышенной проницаемостью капилляров.

Таким образом, во время беременности и особенно при поздних токсикозах беременных имеется состояние витаминной недостаточности, значительно отягощающей клинические проявления заболевания. Изменения в содержании витаминов взаимосвязаны, и, как правило, недостаточность одного из витаминов ведет к повышению потребности других витаминов.

ФУНКЦИЯ ПЛАЦЕНТЫ

В настоящее время большое внимание уделяется изучению обменнотрофических процессов в плаценте, которая является ответственной за обмен веществ между организмами матери и плода. В плаценте вырабатываются белки, липиды, углеводы,

гонадотропины, прогестерон, половые стероидные гормоны. Lemtis (1965) высказал предположение, что в плаценте образуется также тиреотропный гормон и вещество, подобное гормону щитовидной железы. Это вещество образуется в пограничных областях микроворсинок и находится в пределах синтициально-капиллярных мембран. Продукция белковых и углеводных веществ является основной функцией клеток трофобласта.

Содержание нуклеотидов в крови межворсинчатых мембран оказывается значительно выше, чем в периферической крови. Особенно увеличено содержание никотинамида адениндифосфатов, уровень которых в крови межворсинчатых пространств составляет 50,6 мк, в периферической крови — 29,4 мк (Hayashi, Baker, 1967).

Плацента очень богата белком, который составляет свыше 70% сухого веса (А. М. Алексеева и соавт., 1967). Характерно также высокое содержание коллагена, нуклеиновых кислот со значительным преобладанием концентрации ДНК над РНК. У больных поздним токсикозом беременных содержание нуклеиновых кислот, коллагена, белков сократительного комплекса и стромы мало отличается от этих показателей у здоровых беременных женщин. Увеличивается лишь содержание гемоглобина, обусловленное увеличением содержания в плаценте примерно на 25% материнской крови. По данным Stopelli и Curri (1966), в плаценте содержится в среднем 559 мг РНК, т. е. около 1%. Химический состав рибонуклеиновой кислоты плаценты отличается от РНК других органов и тканей. Аденин в плаценте составляет 19,8%, уридин — 5,51%. В печени содержание аденина — 12,8%, в сердце — 18,9%, в надпочечниках — 17,6%, в мозге — 17,8%. Содержание уридина в других органах колеблется от 9,2 до 18,8%. Выявляются различия в дифференциальной характеристике и в отношении процентного содержания гуанина и цитидина.

Очень мало изучен вопрос о состоянии фосфатазной активности плаценты. Имеются лишь отдельные сообщения об увеличении содержания фосфатаз при токсикозах, особенно при эклампсии (Т. Б. Яценко, 1958).

Исследования лаборатории нормальной и патологической морфологии ИАГ показали, однако, что гомогенное окрашивание цитоплазмы синцития, рассматриваемое в качестве показателя активности фосфатазы, наступает при отсутствии быстрой фиксации ткани в результате разрушения щелочной фосфатазы, т. е. по существу является артефактом. При внутриутробной смерти плода у матерей, больных токсикозом, в плацентах обнаруживается понижение фосфатазной активности с неравномерным распределением зерен щелочной фосфатазы в цитоплазме синцития (Е. П. Калашникова).

Вместе с тем, при рождении живых детей встречаются участки с сохранением и усилением фосфатазной активности. При острых расстройствах маточно-плацентарного кровообращения признаки активности щелочной фосфатазы отсутствовали.

Необходимость тщательного изучения фосфатазной активности плаценты диктуется тем обстоятельством, что она служит показателем функциональной активности обменных процессов и играет определенную роль в метаболизме гликогена.

Усиление активности фосфатазы, наряду с пролиферацией синцитиальных узелков, содержащих РНК, а также с гиперплазией концевых ворсин, указывает на наличие компенсаторно-приспособительных процессов (наряду с компенсаторно-приспособительными механизмами другого характера).

Электрофоретические исследования состава белков в тканевых экстрактах плаценты выявили резкое снижение содержания альбуминов и увеличение концентрации глобулинов (Е. Л. Рыбалко, 1963; Е. М. Юрьева и др., 1964). При поздних токсикозах беременных в экстрактах участков с наибольшими морфологическими изменениями заметно преобладают альфа- и бета-глобулины в трофобласте; повышено содержание основных и кислых белков (Е. М. Юрьева и соавторы, 1964). Dancies и соавторы (1957) на основании исследований *in vitro* 3–4-месячных и 40-недельных плацент с использованием радиоактивной метки глицином C^{14} пришли к выводу, что при сроке беременности 40 недель плацента синтезирует альфа- и бета-глобулины. На более ранних сроках беременности (3–4 недели) плацента такой способностью не обладает. Сторонником самостоятельного синтеза плацентой белков является также Д. Мужной (1963), считающий, что эти синтезированные белки имеют существенное значение для внутриутробного развития плода.

Способностью аккумулировать аминокислоты из материнской крови и участвовать в синтезе эмбриональных белков обладает, по мнению М. Я. Субботина (1959, 1960), трофобласт хориальных ворсин. О важной роли ворсистого хориона в аминокислотном обмене между плодом и матерью свидетельствуют также данные Н. Т. Погореловой (1968), обнаружившей значительно большее содержание аминокислот в пуповинной крови по сравнению с тканями плаценты. В плаценте на ранних сроках беременности содержится много тирозина, особенно в ядрах клеток Ланганса. В строме ворсинок эта аминокислота содержится в меньшем количестве. По мере дальнейшего развития беременности отмечается увеличение накопления тирозина (С. С. Касабян, 1966). Активно участвует плацента в катаболизме белковых пуринов и нуклеиновых кислот (Hayashi и соавт., 1964, 1967). Morigi (1965) обнаружил наибольшую эффективность биосинтеза белка в плаценте человека при трехмесячной беременности; по мере дальнейшего развития беременности биосинтез

постепенно уменьшается. Изучение биосинтеза автор проводил с помощью смеси аминокислот, меченных C^{14} . Экспериментальные исследования с помощью метионина, меченного S^{35} , позволили авторам уточнить, что свободные аминокислоты, переходящие от матери к плоду через плаценту, затем в наибольшем количестве обнаруживаются в печени плода; в ней же отмечен и самый высокий синтез белков (Mori и Iso, 1965). В ядрах цитотрофобластических клеток синтезируется ДНК (Galton, 1962).

В плаценте при гистохимическом исследовании обнаруживается повышенное содержание и кислых мукополисахаридов. Кислые мукополисахариды выполняют в плаценте очень важные функции, обеспечивая транспорт метаболитов между трофобластом и капиллярами плода, участвуют в формировании коллагена в ворсинах. У здоровых беременных кислые мукополисахариды определяются в строме различных стволовых ворсин, стенках крупных сосудов. В концевых ворсинках они отсутствуют. Lovell и соавторы (1967) в плаценте здоровых беременных выделили 3 кислых мукополисахарида: гиалуриновую кислоту, хондроитин сульфат В и хондроитин сульфат С. При беременности до 20 недель преобладали низкосульфатные разновидности, в зрелых плацентах — нормосульфатные компоненты.

Содержание высокополимерных кислых мукополисахаридов в строме ворсин плацент здоровых беременных уменьшается по мере прогрессирования беременности. В конечных ворсинах зрелых плацент практически они не выявляются. Лишь в крупных (стволовых) ворсинах можно обнаружить незначительные количества кислых мукополисахаридов (С. А. Кейлин и соавт., 1958). Majewski и соавт. (1963) выявили при нормальной беременности кислые мукополисахариды в хорионе зрелой плаценты, а именно: в строме соединительной ткани, в базальной мембране капилляров и стенках сосудов ворсин. «Предшественники» мукополисахаридов, обнаруживаемых в основном веществе соединительной ткани, вырабатываются, по данным авторов, фибробластами и тучными клетками.

При поздних токсикозах беременных кислые мукополисахариды диффузно пропитывают строму концевых ворсин, скапливаясь под синтицием и вокруг сосудов; особенно увеличивается их содержание в коллагенизированных ворсинах. Глубокие изменения физико-химического состояния основного вещества соединительной ткани плаценты находятся в зависимости от степени тяжести заболевания. При нефропатии I степени увеличение количества мукополисахаридов выявляется лишь в стволовых ворсинах, при нефропатии II степени увеличение заметно и в конечных ворсинах с разрушенным синтицием. При тяжелой форме поздних токсикозов беременных высокополимерные мукополисахариды содержатся в большом количестве во всех ворсинах,

расположенных вблизи инфарктов (С. Л. Кейлин и соавт., 1958; Л. Г. Вишневская и И. П. Иванов, 1967). Плацента синтезирует фруктозу, гексозамины, содержание которых в ней составляет 55,9 μy , из них 45,8 μy гексозамина и 7,8 μy галактозамина (Jozwić и Porowicz, 1966). По мнению авторов, не исключена и другая возможность увеличения содержания гексозаминов в плаценте — за счет повышенного усвоения их из крови матери.

Соединительная ткань оболочек плодного яйца (амниона и хориона) также богата мукополисахаридами. Содержат полисахариды и клетки подхориального слоя (Coquoin-Carnot и соавт., 1964).

Гистохимические исследования соединительной ткани матки показали, что содержание мукополисахаридов возрастает по мере прогрессирования беременности, начиная со 2-го месяца, и достигает максимума во время родов. В небеременной матке мукополисахариды обнаружены не были (Соја и соавт., 1963). По мнению Stary (1959), рост тканей тесно связан с образованием мукополисахаридов. Во время митотического и амитотического деления клеток накапливаются тонкие слои мукополисахаридных веществ на демаркационной линии между двумя вновь образованными клетками, и питание клеток осуществляется через этот слой.

Содержание общих липидов плаценты, как показали исследования Л. С. Черкасовой, И. Ф. Мережинского (1961), увеличено в первой половине беременности, во второй половине беременности содержание их уменьшается. Прогрессивное уменьшение суданофильных гранул в синтиции плаценты по мере увеличения срока беременности описано также Martinez (1966). В первые 4 месяца беременности 65% жиров являются фосфолипидами, активно участвующими во всех процессах обмена; с увеличением срока беременности фосфолипиды сменялись менее активными триглицеридами.

Липиды находятся преимущественно в цитоплазме синтиция, а также в клетках Гофбауэра, в цитоплазме децидуальных клеток, в соединительнотканых пучках стромы, в стенках сосудов и в базальной мембране эпителия хориона. Две трети жировых включений в синтиции являются фосфолипидами, $\frac{1}{3}$ — стероидами и очень незначительная часть — нейтральными жирами (Entschev, 1968). По мере прогрессирования беременности количество их увеличивается, причем, по мнению автора, синтез их осуществляется плацентой. Nelson и соавторы (1967) с помощью тонкослойной хроматографии установили, что в плаценте имеются следующие липиды: лизолетинин, сфингомиелин, лецитин, фосфатидный серин, фосфатидный этаноламин, фосфатидные кислоты и полиглицеролфосфатиды. К. С. Чирковская (1963) обнаружила, что в зрелых плацентах при физиологической беременности содержание липидов составляло в среднем

$45,01 \pm 5,6 \text{ мг}\%$ ($30,7\text{--}77,1 \text{ мг}\%$). Активность липопроteid-липазы во время беременности увеличивается, что имеет, по предположению авторов, существенное значение в снабжении плода жирными кислотами за счет гидролиза липопротеинов матери (Mallov-Samuel и соавт., 1965).

При поздних токсикозах беременных содержание триглицеридов по сравнению с содержанием их у здоровых беременных возрастает. Сравнение с сывороткой крови матерей показывает, что в плаценте содержится значительно большее количество фосфолипидов, свободного холестерина и безэфирных кислот, чем в сыворотке крови (Nelson и соавт., 1966). Общее содержание липидов в плаценте больных поздним токсикозом оказывается уменьшенным. Отсутствие и уменьшение липидов отмечается не только в ворсинках с истонченным и слущенным синтицием, но и в ворсинках с морфологически неизменным синтицием. Местами образуются скопления грубых, резко суданофильных капель липидов, особенно много их обнаруживается в протоплазме клеток deciduae basalis и перегородок. Наличие в ткани хориона мелкодисперсных равномерно расположенных капель липидов связывают с синтезом стероидных гормонов, скопления в виде грубых глыбок расценивают как признак дистрофии (Л. Г. Вишневская, И. П. Иванов, 1967).

Процессы обмена и активного транспорта веществ, осуществляемые в плаценте, требуют значительной затраты энергии. А. И. Брусиловский (1968) изучал в плаценте активность сукциндегидрогеназы, являющейся одним из наиболее активных индикаторов цикла Кребса, который, как известно, поддерживает энергетический баланс организма. При поздних токсикозах беременных количество сукциндегидрогеназы в ворсинках находится в зависимости от степени тяжести заболевания. При водянке беременных количество и гистотопография фермента существенно не изменяются по сравнению с распределением сукциндегидрогеназы в плацентах здоровых женщин. При тяжелой форме нефропатии нарушение активности отмечается в 50—60% общего числа ворсинок, из них в 87—92% средних и 10—15% мелких ворсинок; при преэклампсии — в 81,8% средних и 47,4% мелких ворсин. Снижение дегидрогеназы янтарной кислоты в синтициальном слое ворсин свидетельствуют о нарушении аэробного обмена веществ. Снижению активности сукциндегидрогеназы в ворсинках сопутствует интенсивное накопление высокополимерных кислых мукополисахаридов.

Важную роль играет гликолитический цикл. Revelli и соавт. (1967) изучали анаэробную и аэробную гликолитическую активность экстрактов плацент, полученных у здоровых беременных и женщин, перенесших поздний токсикоз. Показатель гликолиза в плаценте при нормальной беременности без АТФ и NAD+ (никотинамид-аденин-динуклеотид) составляет 45%, в их присут-

ствии — 47%. При нерезко выраженных формах поздних токсикозов показатели гликолиза соответственно составляют 38 и 30%, при тяжелых формах поздних токсикозов — 21 и 24%.

В содержании и распределении гликогена у больных легкой формой позднего токсикоза и у здоровых беременных не обнаруживается существенных различий. Распределение гликогена является неравномерным. В децидуальных клетках, строме и стенках сосудов крупных ворсин отмечается большое содержание гликогена. В средних и мелких ворсинах гликоген отсутствовал. Пониженный уровень его был отмечен в дистрофически измененных клетках ворсин. При нефропатии, преэклампсии и эклампсии наблюдается снижение уровня или почти полное исчезновение гликогена в участках ворсин, подвергавшихся резко выраженным дистрофическим изменениям (А. А. Коган и соавторы, 1968).

Об активной роли плаценты в обменно-трофических процессах свидетельствует также ее выраженная ферментативная активность. Обнаруживается высокое содержание окислительных и гидролитических ферментов. В плаценте отмечается значительная активность щелочной фосфатазы, 2- и 5-нуклеотидазы, аденозинтрифосфатазы, фосфогликомутазы, глюкозо-6-фосфатазы, глюкозо-6-фосфато-дегидрогеназы, 6-фосфо-глюконато-дегидрогеназы, транскетолазы и многих других ферментов (И. И. Шаров, 1963; Wachstein и соавт., 1963, и др.). Lister (1967) при электронномикроскопическом исследовании выявил, что наибольшая активность щелочной фосфатазы, аденозинтрифосфатазы обнаруживается на поверхности микроворсин под синтицием и в межклеточном пространстве между синтицием и цитотрофобластом. При беременности, осложненной поздним токсикозом, активность этих ферментов значительно выше, чем при нормальной беременности. По данным Е. П. Калашниковой, происходит понижение активности щелочной фосфатазы, причем исчезновение фосфатазы из цитоплазмы синтиция происходит неравномерно и находится в тесной связи с тяжестью токсикоза. Surzen (1964) обнаружил по мере развития беременности повышение в плаценте не только щелочной фосфатазы, но и глюкозо-6-фосфатазы. В поздние сроки нормальной беременности и особенно при поздних токсикозах отмечается значительное снижение концентрации кислой фосфатазы. В эпителии амниона содержится в большом количестве ди- и трифосфопиридиннуклеотидфосфатаза. Клетки децидуальной ткани и макрофаги содержат кислую фосфатазу, пептидазу и эстеразу (Wachstein и соавт., 1963). В плаценте значительно повышена активность лейцинаминопептидазы — фермента, расщепляющего белок. В начале беременности она локализуется в синтициотрофобласте, на более поздних сроках беременности — в клетках и сосудах стромы ворсин. По мнению Jonek и соавторов (1967), лейцинамино-

пептидаза переходит из плаценты в кровь беременных, и этим объясняется высокая активность данного фермента в крови беременных женщин.

В настоящее время имеются данные, позволяющие считать плаценту в значительной мере ответственной за возникновение реакции тканевой несовместимости между матерью и плодом. Плод, лишенный оболочек и вновь имплантированный внутримышечно той же беременной самке, вызывает закономерное развитие типичной клеточной реакции и деструкцию различных тканей плода. Предварительная специфическая сенсibilизация значительно усиливает тканевую реакцию (Woodruff, 1958). О высокой эффективности плаценты как антигенного барьера свидетельствует возможность создания экспериментальной беременности приемышем. Так, Неаре (1891) перенес два оплодотворенных яйца ангорской крольчихи в маточные трубы бельгийской зайчихи, предварительно спаренной с самцом ее линии. Беременность у бельгийской крольчихи сохранилась, несмотря на трансплантацию генетически отличных плодов ангорской крольчихи, и завершилась рождением полноценного потомства: 4 бельгийских зайцев и 2 ангорских кроликов. Kirby (1962, 1963), пересаживая бластоцисту мыши под почечную капсулу крысы, наблюдал пышный рост трофобласта. Трансплантация мышиноного эмбриона, лишённого трофобласта, под почечную капсулу крысы вызывала реакцию тканевого иммунитета у реципиента и быструю гибель эмбриональных клеток. Simpsons и Russell (1962) пересаживали под почечную капсулу трофобласт, плаценту, эмбриональные ткани и оплодотворенные яйцеклетки. Плацента, трансплантированная девственной самке инбредной линии (СВА × СВА), оставалась жизнеспособной в течение 15—20 дней. При интерспецифической беременности (СВА × А) трансплантат подвергался инфильтрации лимфоцитами реципиента и погибал через 10—12 дней. Трофобласт не вызывал реакции тканевого иммунитета у реципиента ни при изо-, ни при гомологичной трансплантации. Не наблюдалось клеточной реакции и при пересадке оплодотворенных яйцеклеток. Трансплантация гомологической эмбриональной ткани вызывала бурную реакцию реципиента, при изотрансплантации эмбриональной ткани такой реакции не возникало.

Предварительная сенсibilизация материнского организма тканевыми антигенами отца не оказывала заметного влияния на течение беременности (Mitchison, 1953, и др.).

Существует мнение, что функцию плаценты как антигенного барьера обеспечивает трофобласт. Непосредственные механизмы, позволяющие трофобласту выполнить функции антигенного барьера, пока неизвестны. Kirby и соавторы (1964) полагают, что проникновение фетальных трансплантационных антигенов в материнский организм задерживается фибриноидом плаценты.

При электронномикроскопическом и гистохимическом анализе авторы установили повышенное содержание фибриноида в плаценте при интерспецифической беременности по сравнению с интраспецифической. Гигантские клетки трофобласта оказались окруженными тонким слоем сиаломуцина, являющегося основным компонентом фибриноида. Если самка и самец принадлежали к линиям с различными аллелями H-2, толщина этого слоя была больше, чем при принадлежности животных к одной и той же линии. Как показали исследования Brzosko и соавторов (1965), фибриноидные массы состоят из фибрина, в меньшем количестве в них содержатся альбумины и глобулины. По мнению авторов, белки фибриноидных масс образуются из смеси белков плазмы, проникающих в строму плаценты и ворсинок, из крови матери и плода. К выводу о нейтрализации материнских антител пришла Л. С. Волкова (1967). Hulka и соавторы (1963) наблюдали фиксацию материнского гамма-глобулина, меченного флуоресцеином, на синтицитотрофобласте.

Однако Simmons и соавторам (1967) не удалось подтвердить в своих экспериментах способность трофобласта создавать межклеточный иммунологический барьер между матерью и плодом. Пересаживая оплодотворенную яйцеклетку мышей одного штамма самцам этого же и другого штамма, авторы не обнаружили морфологических различий при изо- и аллотрансплантации. Не была обнаружена и межклеточная субстанция как вокруг клеток трофобласта, так и в местах контакта трофобласта с почечной тканью. Авторы объясняют пониженную способность трофобласта вырабатывать антигены дефицитом их на поверхности клетки. Simmons и Ozerkis (1967) показали, что в плаценте имеются антигены, совместимые с тканями взрослых мышей. Подсадка животным изогенной плаценты (15-дневной беременности), так же как и аллогенной, не вызывала никакой гистологической реакции у «хозяина».

Из сказанного вытекает, что плацента является главным органом, как бы выдвинутым на передовые позиции адаптационно-приспособительных механизмов, которые совершаются в организме женщины при беременности. В ней совершаются не только обмен веществ и газообмен между матерью и плодом, но и процессы, обеспечивающие непосредственно барьерную функцию превращения видоспецифических факторов плода в индифферентные для материнского организма вещества.

Состояние напряжения этой функциональной системы, обусловленное, возможно, неполноценностью ее или сложившимся соотношением антигенных факторов, приводит к резким морфологическим изменениям всех структурных элементов плацентарного барьера (плаценты, оболочек, промежуточного вещества между оболочками и др.).

При токсикозах в плаценте более часто, чем в норме, встречаются участки обызвествления, отмечаются нарушения кровообращения, дистрофия и некроз ворсин и децидуальной ткани, кровоизлияния в ткань плаценты и межворсинчатые пространства, образуются инфаркты. Признаки старения плаценты более выражены, чем у здоровых беременных женщин. Количество концевых ворсин уменьшено, отмечается истончение и слущивание синтиция, уплотнение стромы ворсин, утолщение стенок круглых стволовых ворсин, очаги обызвествления и белые инфаркты. По данным Магнело и соавторов (1964), при нормальной беременности дегенерация синтиция трофобласта обнаруживается только в 7% случаев, свежие инфаркты — в 4%, атероз артерий — в 4%. При легкой форме позднего токсикоза дегенеративные изменения синтиция выявляются в 33%, инфаркты — в 20% и атероз артерий — в 22%. При эклампсии патология плаценты обнаруживается соответственно в 65, 43 и 65% случаев. Часто при поздних токсикозах образуются тромбы межворсинчатых пространств (в 83,5%). Они с одинаковой частотой встречаются во всех отделах плаценты (темно-красного, желто-коричневого или белого цвета). Тромбы, как показали микроскопические исследования, состоят из слоев фибрина и форменных элементов красной и белой крови. От окружающей ткани их отделяет зона гиалиноза (Wentworth, 1964).

Особенно резко страдают при позднем токсикозе концевые ворсины. Характерными изменениями в них являются: коллагенизация, очаговая гиперплазия синтиция и образование синтициальных почек. Обнаруживаются большие группы гибнущих и некротизированных ворсин, не участвующих в обмене, следствием чего обменные процессы снижаются. Значительные изменения выявляются в стенках сосудов: набухание, гиперплазия эндотелия, фиброз и сужение просвета. Обнаруживаются нарушения кровотока в сосудах в виде стаза с кровоизлияниями в децидуальную ткань, строму ворсин, иногда с нарушениями базальной мембраны. Fox (1968) обнаружил утолщение основной мембраны ворсин почти во всех случаях поздних токсикозов беременных. В плацентах с измененной основной мембраной имеются также признаки пролиферации клеток Ланганса. Отложения фибрина при поздних токсикозах более массивны, чем при нормальной беременности. Фибриноид толстым слоем покрывает внутреннюю поверхность хориальной мембраны и окружает большие группы прилегающих основных и концевых ворсин хориона. Массы фибрина на отдельных участках распространяются на $\frac{2}{3}$ в строму материнской части, сливаясь с утолщенными перегородками, пронизывающими плаценту в различных косых направлениях от базальной пластинки до хориальной мембраны. Перегородки окутаны слоем фибрина. Как показали исследования Brzosko и соавторов (1965), эти фибриноидные

массы состоят из фибрина, в меньшем количестве содержатся в них альбумины и глобулины, проникающие в строму плаценты и ворсинку из крови матери и плода.

Обширные поражения плаценты обнаруживаются как при тяжелой, так и при легкой форме поздних токсикозов беременных. Наиболее выраженные изменения чаще наступают при длительном течении заболевания. По данным Л. Г. Вишневской и И. П. Иванова (1967), при длительно протекавшей водянке наблюдаются более обширные поражения плаценты, чем при нефропатии с менее длительным течением. При электронной микроскопии трофобласта плаценты при поздних токсикозах беременных обнаруживается увеличение числа клеток цитотрофобласта в лагнгансовом слое, утолщение базальной мембраны ворсин, что связано с отложением фибрина внутри ворсин и скоплением коллагена (А. Я. Красильникова и В. И. Бочков, 1966; Anderson и McKay, 1966). Изменения ультраструктуры плаценты обнаруживаются и в участках морфологически мало измененных (А. Я. Красильникова и В. И. Бочков, 1966). В этих участках определяются глубокие сдвиги морфологической структуры: неравномерная толщина синтиция, истончение над капиллярами и клетками цитотрофобласта, увеличение количества микроворсин, покрывавших поверхность синтиция. Ядра располагаются менее равномерно по сравнению с нормальной плацентой, они крупнее, причудливой формы и с большим содержанием электронноплотного материала (хроматина). Дистрофические изменения в синтициальном слое хориального эпителия характеризуются разрушением мембран и гипотрофией эндоплазматической сети, необратимым набуханием митохондрий, укрупнением рибосом. Все эти изменения, по мнению авторов, указывают на нарушения белкового синтеза в синтиции. К другим характерным изменениям в плаценте при поздних токсикозах беременных относятся увеличение цитоплазматических органоидов и включений, нарастание числа клеток. Эти изменения обнаруживаются в цитотрофобласте, клеточных элементах стромы и эндотелии плацентарных сосудов. Отмечается также набухание коллагеновых волокон, а также утолщение в 10 раз по сравнению с нормой и разволокнение базальной мембраны.

По данным лаборатории нормальной и патологической морфологии ИАГ АМН СССР, вопреки сведениям о постоянном понижении содержания рибонуклеиновой кислоты в плацентах при токсикозах (Т. Г. Софенко, 1965), создается впечатление о возможности интенсивной реакции на РНК в островках цитотрофобласта и даже в синтициальном покрове ворсин. В пределах одного и того же препарата чередовались участки со слабой и интенсивной реакцией на РНК. Это обстоятельство имеет принципиальное значение, так как, с одной стороны, подтверждает связь нарушений белкового обмена с тяжестью заболевания, а

с другой — объясняет высокое содержание хориального гонадотропина при тяжелых формах токсикозов. Сохранение эстриола лишь на нижней границе нормы, а при выраженных нарушениях белкового обмена — даже резкое падение содержания его может быть связано с исчезанием РНК прежде всего из синцитиального пласта.

Существенные изменения структуры наступают при токсикозах и в околоплодных оболочках. Л. М. Дудина (1968) при гистологическом исследовании установила, что плодные оболочки становятся отечными, толщина их увеличивается более чем в 2 раза (до 600 и даже 900 мк). Цилиндрический эпителий амниона уплощается, при тяжелых формах токсикоза он часто претерпевает полную деструкцию, в клетках эпителия наблюдаются дегенеративные и дистрофические изменения (типа вакуольной и зернистой дистрофии), появляется полиморфизм ядер, полиплоидия. Последняя особенно резко выражена при тяжелых формах токсикоза. В фибробластическом слое амниона, хориона и рыхлой соединительной ткани при выраженных формах нефропатии обнаруживается отек, разрыхление волокон, уменьшение числа фибробластов и исчезновение молодых форм. При гистохимическом исследовании на срезах плодных оболочек получается интенсивное окрашивание всех слоев, накопление ШИК-положительных веществ. После предварительной обработки срезов амилазой (гликогенолитическое действие) и последующего окрашивания шифф-йодной кислотой получается более бледная окраска, свидетельствующая о накоплении в оболочках гликогена. Количество кислых мукополисахаридов в тканях оболочек при токсикозах, наоборот, заметно уменьшается.

Постоянное обнаружение дегенеративных и дистрофических изменений плаценты и оболочек при токсикозе, интенсивность которых, как указывалось выше, идет параллельно его тяжести, свидетельствует о том, что первичным звеном формирования адаптационного иммунитета является именно плацентарный барьер. Несостоятельность его, возникшая по тем или иным причинам, как бы переводит механизмы адаптации на другой уровень, при котором включаются другие органы и системы (печень, почки, система крови). От того, какова функциональная полноценность этих систем, может зависеть течение заболевания.

ДИАГНОСТИКА

В связи с отмеченными особенностями течения токсикоза второй половины беременности основной задачей в успешной борьбе с ним является наиболее раннее выявление и своевременное лечение скрыто протекающих форм, при которых специфические изменения в паренхиматозных органах (печень, почки), свойственные токсикозу, развиваясь без видимой симптоматики, могут достигать высоких степеней.

При родовом стрессе и некоторых отягощающих обстоятельствах (умеренное кровотечение, оперативное родоразрешение) эта несостоятельность может проявиться трагически. Случаи внезапной смерти в родах в последующем расшифровываются как бессудорожная форма эклампсии, главным образом на основании гистоморфологических изменений в печени и почках.

Преморбидные состояния в такой же мере заслуживают внимания, потому что при них проявлений заболевания еще нет, но предпосылка или готовность к нему имеется.

Актуальность своевременной диагностики токсикоза усугубляется еще и тем, что он в значительной степени повинен во все еще высоком проценте преждевременных родов, антенатальной и постнатальной гибели детей и последующих заболеваниях матери. Количество преждевременных родов, по данным В. П. Михайлова, И. А. Штерна и Л. С. Павловой (1961), при нефропатии и преэклампсии достигает почти 10,0% (9,74%), а при гипертонической болезни — 26,8%.

Данные центральной прокуратуры г. Ленинграда показывают, что токсикозы беременности в 25,5% являются причиной антенатальной гибели детей (Б. В. Кулябко, 1965).

Если к этому прибавить 8,3% детей, погибших до родов по причине отслойки плаценты, что с достаточным основанием также связано с наличием токсикоза, то получается, что смерть $\frac{1}{3}$ детей, погибших антенатально, обусловлена изменениями, вызванными токсикозом у матери.

Значимость токсикоза беременности в патологии новорожденных усугубляется тем, что значительная часть постнатальной смертности новорожденных от асфиксии, гниалиновых мембран и прочих осложнений неонатального периода прямо или косвенно также связана с заболеванием их матерей токсикозом.

Детей с признаками внутриутробной токсемии и гипотрофии при различных формах токсикоза у матери рождается от 14,8% (средняя форма нефропатии) до 38,1% (тяжелая форма нефропатии). Родившихся в асфиксии при тяжелой форме нефропатии насчитывается до 15,0% (В. П. Михайлов, П. А. Штерн и Л. С. Павлова, 1961).

Все это ставит перед нами задачу проведения у беременных женщин дополнительных методов исследования. К ним относятся:

а) более полное клиническое обследование функций сердечно-сосудистой системы, почек, печени и других органов, для выявления хронических или вяло протекающих заболеваний, которые нарушают защитные иммунологические механизмы беременной женщины;

б) выявление глистоносительства с ранних сроков беременности и при обнаружении глистов — изгнание их. При глистной инвазии у женщин может развиваться поливалентная сенсibilизация, которая усугубляет течение основного заболевания;

в) определение групповой принадлежности крови и наличие Rh фактора не только у матери, но и у отца ребенка. Последнее мероприятие у нас в стране должно проводиться в обязательном порядке всем, однако оно нередко игнорируется.

Женщины с резус-иммунизацией и антигенным несоответствием матери и плода по групповым антигенам чаще заболевают поздним токсикозом. Отсутствие резус-фактора в крови беременных, страдающих токсикозом, встречается почти в 2 раза чаще (36,4%), чем у женщин, у которых беременность протекала нормально (Р. А. Бабаева, 1962). При этом у больных токсикозом чаще всего обнаруживается группа крови 0 (I) или A (II).

Поздний токсикоз также чаще развивается и тяжелее протекает на общем фоне аллергической предрасположенности организма беременной. По данным И. Д. Мамамтавршвили (1970), более чем у половины изоиммунизированных или страдавших поздним токсикозом беременных наблюдались инфекционно-аллергические или чисто аллергические заболевания (туберкулез, ревматизм, нефрит, бронхиальная астма, экссудативный диатез, непереносимость некоторых пищевых продуктов, медикаментов и др.). Важно отметить, что у большинства женщин аллергическая предрасположенность носила семейный характер.

Для диагностики начальных и скрыто протекающих форм токсикоза беременных, помимо обычных обследований беремен-

ных женщин, большое значение могут иметь специальные гематологические и серологические исследования по выяснению антигенного состава эритроцитов, сыворотки, титра групповых антител по резус-фактору и т. д.

Примененный нами с помощью антиальфа-глобулиновой антисыворотки антигенный анализ позволяет выявлять изменения в антигенном спектре сыворотки крови больных поздним токсикозом уже на ранних сроках беременности. Эти исследования представляют особый интерес в связи с тем, что иммуноэлектрофоретические исследования позволяют глубже проникнуть в сущность патогенеза и могут быть ключом в понимании тех процессов, которые протекают при этом заболевании. При поздних токсикозах беременных увеличивается и количество тканевых антигенов плода, циркулирующих в крови матери. Непосредственное практическое значение в диагностике заболевания имеет обнаружение специфических антител к этим антигенам. Титр антител у больных поздним токсикозом к антигенам плода и плаценты значительно выше, чем у здоровых беременных женщин. Важным показателем состояния больных служит снижение титра комплемента, которое расценивается как реакция системы комплемента на активацию иммунокомпетентных систем. Известное диагностическое значение может иметь также проведение баночной пробы. По данным А. М. Зотовой (1965), количество моноцитарных клеток эндотелиального происхождения увеличивается в 2 и более раз.

В ранней диагностике поздних токсикозов беременных большое значение имеет изучение общих патофизиологических механизмов иммунологических конфликтов, возникающих за счет появления в крови матери некоторых антигенов плода.

Аллергическая реакция, как известно, сопровождается выделением свыше 10 физиологически активных аминов. По-видимому, реакция материнского организма на поступающие антигены плода существует и при нормальной беременности. Однако при нормальной беременности действует целый ряд факторов, препятствующих иммунной реакции, среди которых главная роль принадлежит плаценте, изолирующей плод. Гемохориальный тип строения плаценты не позволяет осуществить совершенную изоляцию, как это имеет место при других типах строения плаценты (эпителио-эндотелио- и синдесмо-хориальных типах), и происходит не только внутриутробная передача антител от матери плоду, но и переход антигенов плода в ток крови матери. При поздних токсикозах беременных ответ со стороны иммунизаторной системы матери достигает большей напряженности и выражается в образовании антител, появлении аллергической реакции и выбросе биологически активных аминов, обуславливающих развитие клинических проявлений поздних токсикозов беременных.

В сводной табл. 11 мы приводим данные об основных изменениях в составе биогенных аминов при нормальной беременности и поздних токсикозах.

Таблица 11

Изменения содержания гистамина, гистаминазы, серотонина, ацетилхолина, холинэстеразы сыворотки и эритроцитов, катехоламинов крови и мочи у здоровых беременных и больных поздним токсикозом

Показатели	Нормальная беременность	Поздние токсикозы беременных
Гистамин крови	Не определяется	Увеличивается
Гистаминаза крови	Увеличивается	Снижается
Серотонин крови	Не изменяется	Увеличивается
Экскреция 5-ОИУК	Не изменяется	Снижается или не изменяется
Адреналин крови	Не изменяется	Увеличивается
Экскреция адреналина	Увеличивается	Увеличивается
Норадреналин крови	Не изменяется	Увеличивается
Экскреция норадреналина	Снижается	Снижается
Ацетилхолин крови	Увеличивается	Увеличивается
Холинэстераза сыворотки крови	Снижается	Снижается при нефропатии еще более значительно по сравнению с нормальной беременностью
То же	»	Повышается при тяжелых формах нефропатии с высоким АД, преэклампсии и эклампсии
Холинэстераза эритроцитов	Не изменяется	Снижается при нефропатии
То же	—	Повышается при тяжелых формах нефропатии с высоким АД, преэклампсии и эклампсии

Исследования активности холинэстеразы сыворотки крови можно также использовать для оценки функционального состояния печени. По мнению Д. Е. Альперн (1963), уровень сывороточной холинэстеразы в большей степени отражает нарушения функции печени, чем общепринятые печеночные пробы. Холинэстераза сыворотки образуется в печени, причем синтез ее и синтез альбуминов связаны общей регуляцией, и изменения сывороточной холинэстеразы являются чрезвычайно чувствительным показателем нарушения белкового синтеза печени.

Большое прогностическое значение имеет резкое повышение холинэстеразной активности эритроцитов и сыворотки крови у больных поздним токсикозом беременных на фоне ранее низких значений этих показателей, свидетельствуя об ухудшении

течения заболевания. Прогностически неблагоприятным является также резкое снижение ранее повышенной гистаминазной активности и содержания серотонина крови. Низкая активность гистаминазы сыворотки крови обнаруживается, как правило, при тяжелом длительном течении заболевания. После приступа эclamпсических судорог активность гистаминазы уменьшается в 2 и более раз. Содержание серотонина крови также резко уменьшается после припадка эclamпсических судорог — до 0,04—0,06 γ /мл.

Объективным показателем состояния больных поздним токсикозом беременных являются протеины, липо-, глико-протеины и сиаловые кислоты сыворотки крови. Изменения в белковой формуле сыворотки крови наступают значительно раньше, чем появляются клинические симптомы заболевания.

Существенные изменения в составе белков и белковосодержащих комплексов крови отмечаются и при нормальной беременности. У здоровых беременных женщин относительно содержание альбуминов уменьшается, а альфа₁-, альфа₂- и бета-глобулинов увеличивается. Содержание гамма-глобулинов остается нормальным. Уменьшение альбуминов отмечается на ранних сроках беременности, начиная с 2-го месяца беременности.

Изменения относительного содержания гликопротеинов сыворотки крови на протяжении беременности заключаются в постепенном уменьшении количества А-гликопротеинов и увеличении альфа₁-гликопротеинов. Содержание альфа₂-, бета- и гамма-гликопротеинов существенно не изменяется на протяжении беременности. Прогрессивно увеличивается при нормальной беременности содержание сиаловых кислот. Изменения липопротеинов сыворотки крови при нормальной беременности несущественны.

У больных поздним токсикозом беременных отмечается более значительное по сравнению со здоровыми беременными женщинами увеличение альфа₁-, альфа₂- и бета-глобулинов. Ярким показателем, отражающим клиническое течение заболевания, является уменьшение общего белка, альбуминов и увеличение глобулиновых фракций. Клиническое и прогностическое значение гипопропротеинемии, гипоальбуминемии и диспротеинемического сдвига особенно велико при исследовании на протяжении заболевания. Определение степени этих изменений важно и для оценки эффективности терапии. Нормализация белкового состава сыворотки крови обычно происходит значительно медленнее, чем исчезновение клинического симптомокомплекса, свидетельствуя о незаконченном, скрыто протекающем процессе.

Изменения содержания гликопротеинов сыворотки крови больных поздним токсикозом беременных более вариабельны, чем изменения протеинограммы. При этом отмечается увеличение

содержания альфа₂-гликопротеинов и уменьшение содержания А и гамма-гликопротеинов. Содержание сиаловых кислот у больных поздним токсикозом беременных остается повышенным. Изменения в составе липопротеинов сыворотки крови у больных поздним токсикозом беременных статистически недостоверны и не имеют диагностического значения.

Наибольшую диагностическую ценность имеет, безусловно, одновременное определение протеинов, глико-, липопротеинов и сиаловых кислот сыворотки крови, дающее более полное и дифференцированное представление об имеющихся сдвигах, чем изучение отдельных показателей, свидетельствующее о функциональной напряженности механизмов неспецифического иммунитета женщин, больных поздним токсикозом. Ценными критериями в объективной оценке течения заболевания является изучение изменений, происходящих в различных органах и функциональных системах больных поздним токсикозом. Общеизвестно диагностическое значение нарушений водного обмена. Чрезмерная прибавка в весе настораживает врача в отношении возможного заболевания поздним токсикозом беременных. По данным Vasiliu и соавторов (1964), у 50% таких женщин в дальнейшем развивалась артериальная гипертензия. Чем больше была прибавка в весе, тем тяжелее протекало заболевание. Значительно раньше выявляется повышение артериального давления при офтальмомонометрии. Awasthi и соавт. (1968) установили, что увеличение центрального ретинального давления является значительно раньше, чем изменение артериального давления в плечевой артерии. Balak (1963) для ранней диагностики поздних токсикозов рекомендует исследование дермографизма, считая исчезновение дермографизма через 30 минут и позже признаком потенциальной угрозы позднего токсикоза.

Применение всех этих дополнительных методов исследования, увеличивая возможность более ранней диагностики заболевания, позволит более своевременно провести рациональную терапию и таким образом снизить процент тяжелых форм поздних токсикозов беременных.

При проведении дифференциальной диагностики наибольшее практическое значение имеет распознавание хронического пиелонефрита. Клиническими проявлениями хронического пиелонефрита у беременных также являются отеки, гипертония и протеинурия. Число больных пиелонефритом среди беременных весьма значительно. По данным Т. И. Сабельниковой (1967), у 30% обследованных больных поздним токсикозом беременных были выявлены симптомы хронического пиелонефрита. Хронический пиелонефрит у женщин очень часто протекает латентно, больные могут даже не подозревать о наличии у них этого заболевания. Беременность, ухудшая условия работы почек, способствует более яркому проявлению клинических симптомов.

В анамнезе у больных хроническим пиелонефритом часто имеются указания на перенесенный хронический тонзиллит и цистит. Инфицирование мочевых путей может вызвать также различные гинекологические заболевания. Женщины, больные хроническим пиелонефритом, нередко жалуются на головные боли, боли в области почек, боли при мочеиспускании, поллакиурию, повышенную жажду. При пальпации почечных областей выявляется болезненность. Большое диагностическое значение имеет проведение пробы по Зимницкому, определение числа Каковского — Аддиса, микробного числа, хромоцистоскопии, выявление клеток Штернгеймера — Мэльбица, активных лейкоцитов. В некоторых случаях для диагностики заболевания приходится прибегать к рентгенологическому исследованию почек, которое желательнее проводить до беременности или после родов.

В практике наиболее часто проводят пробу по Зимницкому, определение числа Каковского — Аддиса и бактериурии. При проведении пробы по Зимницкому о нарушении концентрационной способности почек свидетельствует изогипостенурия. Определение числа Каковского — Аддиса можно проводить в моче, собранной за 12—24 часа. Для этой же цели может быть использована модификация Амбурже. Собранную за 3 часа мочу тщательно измеряют в градуированном цилиндре. Затем отливают в центрифужную пробирку 10 мл мочи и центрифугируют 10 минут при 1500 об/мин. После центрифугирования осторожно отсасывают пипеткой 9 мл надосадочной жидкости и из оставшегося 1 мл готовят взвесь осадка. Подсчет форменных элементов производят в камере Горяева при среднем увеличении в 100 больших квадратах. Подсчитывают по формуле:

$$X = \frac{a \cdot v \cdot 4000 \cdot 1000 \cdot 1440}{1600 \cdot 10 \cdot 180},$$

или в сокращенном виде $X = a \cdot v \cdot 2000$, где a — количество элементов в 100 больших квадратах, v — количество мочи за 3 часа в миллилитрах.

Количество лейкоцитов у здоровых людей, по данным М. Георгиевой и Д. Балгаджиева (1967), составляет 42 000 — 1 800 000, эритроцитов — 425 000; Т. И. Сабельниковой (1967) — лейкоцитов меньше 2 000 000, эритроцитов — меньше 1 000 000. Scholz (1965) считает, что нормальное количество лейкоцитов в осадке мочи у здоровых беременных колеблется в пределах 5 000 000 — 700 000, эритроцитов — 500 500 — 800 000. Увеличение их числа указывает на патологическое состояние. Для хронического пиелонефрита характерно превалирование числа лейкоцитов над числом эритроцитов.

Цистоскопия позволяет исключить наличие цистита. Цитологическое исследование мочи для диагностики хронического

пиелонефрита основано на обнаружении особых форм лейкоцитов — клеток Штернгеймера — Мэльбина. При окраске осадка мочи красителем, состоящим из 3 частей раствора генцианвиолета (3 г кристаллического генцианвиолета, 20 мл 95° спирта, 0,8 г щавелевокислого аммония, 80 мл бидистиллированной воды) и 97 частей раствора сафранина (0,25 г сафранина, 10 мл 95° спирта, 100 мл дистиллированной воды) ядра клеток Штернгеймера — Мэльбина окрашиваются в бледно-синий или в бледно-серо-фиолетовый цвет. Клетки могут быть больших и маленьких размеров и всегда содержат серые двоякопреломляющие гранулы. Ядра остальных лейкоцитов окрашиваются в пурпурный цвет, гранулы темные, протоплазма не окрашивается или приобретает слегка розовый цвет. Обнаружение клеток Штернгеймера — Мэльбина в осадке мочи имеет известное дифференциально-диагностическое значение и позволяет ставить диагноз хронического пиелонефрита.

Для диагностики латентного пиелонефрита широко используют также посеvy мочи для определения бактериурии. В норме в 1 мл мочи может быть от 0 до 1000 бактерий. Наличие более 10 000 в 1 мл мочи свидетельствует о бактериурии. Horska и Vedra (1965) предлагают за положительную бактериурию принимать культивацию свыше 100 000 бактерий в 1 мл мочи.

У беременных женщин нередко отмечается бессимптомная бактериурия без каких-либо клинических признаков инфекции мочевых путей. Так, Neigh и соавторы (1964) из 1684 беременных у 111 (6,6%) обнаружили значительную бессимптомную бактериурию. По мнению Саркова и Vedra (1965), необходимо проводить лечение таких женщин, так как у них в дальнейшем возможно развитие пиелонефрита. Ноја и соавторы (1964) выявили, что у женщин с бессимптомной бактериурией частота заболевания мочевых путей была значительно выше (8,4%), чем у здоровых беременных (6,4%). Forkman (1964) диагностировал заболевание мочевых путей у 24% женщин с предшествующей бессимптомной бактериурией. Лечение больных с бессимптомной бактериурией предупреждало появление в дальнейшем симптомов заболевания.

При поздних токсикозах беременных воспалительные заболевания мочевых путей встречаются в 3,5 раза чаще, чем при нормальной беременности (Preisler и соавторы, 1965). Значительно чаще выявляется у больных поздним токсикозом беременных и бессимптомная бактериурия. По данным Tarjan (1967), бактериурия была обнаружена у 29% больных, из них у 27% были обнаружены грамотрицательные бактерии, у 26% — выделение *E. coli*. По мнению автора, эндоксины грамотрицательных бактерий являются одной из причин возникновения поздних токсикозов беременных.

При дифференциальной диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, гипертонической болезни и поздних токсикозов беременных необходимо учитывать характерные симптомы этих заболеваний, что не представляет большой трудности. В анамнезе обычно имеются указания на заболевания сердца, почек или гипертоническую болезнь. Дифференциальная диагностика поздних токсикозов и гипертонической болезни основана также на том, что проявления гипертонической болезни обнаруживаются уже в I половину беременности; при поздних токсикозах артериальное давление, как правило, повышается во II половину беременности. Большое значение имеет обнаружение при поздних токсикозах беременных и других характерных проявлений, свойственных этому заболеванию.

Несколько сложнее проводить дифференциальную диагностику эпилепсии и эклампсии, а также острой гипертонической энцефалопатии. Известное значение при этом имеют анамнестические данные, а главное, обнаружение изменений в различных функциональных системах, возникающих при поздних токсикозах беременных.

Приступая к изложению основных предпосылок к лечению токсикоза второй половины беременности, следует прежде всего подчеркнуть, что принципиальный вопрос, занимавший специалистов еще недавно, как лечить эклампсию — оперативно или консервативно, в последние десятилетия окончательно решен в пользу консервативных методов. Следовательно, идея, которую так убежденно защищал в конце прошлого и в начале текущего столетия В. В. Строганов, окончательно восторжествовала.

Попытка отдельных авторов (Kraatz и Winter) возродить активный метод лечения эклампсии не имела большого успеха не только у нас в стране, но и за рубежом.

При лечении токсикозов беременности консервативным методом ставятся следующие задачи: 1) подавление (ослабление) патологической реактивности организма женщины на беременность, 2) улучшение обменных процессов, 3) усиление выделительных функций (выделение воды, продуктов патологического обмена веществ и пр.), 4) десенсибилизация.

Вместе с тем, медикаментозное лечение токсикоза должно проводиться дифференцированно с учетом не только клинической формы, но и фазы или стадии заболевания, а также особенностей его проявления у каждой больной и, в первую очередь, с учетом того, имеется ли неосложненная или смешанная форма токсикоза.

Из всех предложенных методов лечения токсикоза и прежде всего наиболее тяжелой формы — эклампсии наиболее разработанным представляется метод В. В. Строганова, который включает в себя не только применение в определенной последовательности медикаментозных средств, но и требует создания определенных условий ухода за больной.

Он включает также мероприятия по ведению беременной, ее питанию, наблюдению за роженицей и вопросы тактики родоразрешения. В. В. Строганов усиленно рекомендовал также ран-

нее (при 2 пальцах открытия) вскрытие плодного пузыря, умеренное кровопускание и ряд других мер.

Таким образом, лечение токсикоза по Строганову представляет собою целую систему лечебных мероприятий, в которой медикаментозная терапия является лишь составной частью. Оригинальная методика В. В. Строганова состоит из введения через определенные промежутки времени морфина и хлоралгидрата. Однако в 30-е годы хлоралгидрат автор заменил серноокислым магнием. Основанием для этого послужили исследования В. В. Савича и Д. П. Бровкина, которые показали, что в отличие от морфина, угнетающего диурез и оказывающего отрицательное влияние на другие функции организма, серноокислый магний обладает целым рядом преимуществ: усиливает диурез, снижает внутричерепное и спинно-мозговое давление, уменьшает артериальное давление, обладает слабым наркотическим и синергическим эффектом, усиливая наркотическое действие эфира и морфина. Все это делает серноокислый магний незаменимым средством в лечении токсикоза, особенно преэклампсии и эклампсии.

При этих состояниях серноокислый магний обладает наиболее выраженным эффектом. Его применяют в виде 25% раствора 24 мл с 100—200 тыс. ЕД пенициллина внутримышечно 4 раза в сутки с интервалом через 4 часа. Повторный курс магnezиальной терапии назначают через 10—12 часов после последней инъекции.

Отмечая положительное действие серноокислого магния, со-здавшее в свое время резкий перелом в лечении эклампсии, нужно указать, как теперь отчетливо выявилось при массовом его применении при всех формах токсикоза, что он обладает и некоторыми нежелательными влияниями, а именно при повторных курсах магnezиальной терапии в родах может развиваться слабость родовой деятельности, а, по утверждению некоторых авторов (Л. С. Персианинов, К. Н. Жмакин), и повышенная кровопотеря в последовом и раннем послеродовом периоде.

Мы не разделяем полностью мнение о том, что увеличенная кровопотеря в последовом и раннем послеродовом периоде при токсикозе связана с применением серноокислого магния. Дело заключается в том, что сам по себе токсикоз приводит к значительным изменениям в свертывающей и антисвертывающей системах крови.

Исследования, проведенные в нашей клинике М. А. Репиной (1968), показали, что при выраженных формах токсикоза в системе свертывания крови больных наступают явления, способствующие снижению свертывающей способности крови в наиболее ответственные для гемостаза периоды родов.

Вместо нарастания ряда факторов свертывания крови, что бывает достаточно отчетливо выражено у здоровых рожениц,

у больных тяжелым токсикозом происходит снижение: уменьшается протромбиновая активность ($M = 106,7 \pm 4,1\%$), снижается количество фибриногена ($M = 426,7 \pm 21,4 \text{ мг}\%$), фактора VII ($M = 93,4 \pm 4,4\%$), достоверно удлиняется ретракция кровяного сгустка ($M = 26,8 \pm 0,3 \text{ м}$). Время свертывания цельной крови, хотя и становится короче, чем в последние месяцы беременности, но оно достоверно больше, чем у здоровых беременных.

Эти изменения становятся еще более отчетливыми в последовом и раннем послеродовом периодах, когда отмечается дальнейшее снижение протромбиновой активности крови, содержание фибриногена, проконвертина и тромбоцитов. Соответственно этому удлиняется время свертывания и ретракция кровяного сгустка. Все это может само по себе, независимо от приводимой терапии и применения сернистого магния в частности, способствовать нарушению гемостаза, а в отдельных случаях даже вызвать кровотечение по типу афибриногенемии. Поэтому при ведении родов у больных токсикозом всегда следует иметь в виду возможность наступления кровотечения в последовом или раннем послеродовом периодах. Наличие таких случаев в последние годы явно участилось. При сколько-нибудь значительной кровопотере у них развивается каллапс. Попугно следует указать, что в число мер борьбы, наряду со средствами, усиливающими сокращения матки и повышающими свертываемость крови, должно быть включено и переливание крови. Последствий от переливания крови, которых можно было опасаться, учитывая состояние почек, печени и наличие гипертензии при токсикозе, как показывает практика, не наступает.

Эти больные положительно реагируют на переливание крови, в том числе и на переливание свежей донорской, которое исключительно хороший эффект оказывает при наличии кровотечения на почве афибриногенемии.

Итак, основным и наиболее надежным средством в смысле предотвращения припадков при тяжелых формах нефропатии и преэклампсии и тем более для лечения уже возникших припадков эклампсии является сернистый магний.

Вместе с тем, арсенал средств, которые могут оказать хороший терапевтический эффект, в настоящее время значительно пополнился. Появились препараты нейротропного, слабого наркотического, ганглиоблокирующего и десенсибилизирующего действия, избирательно усиливающие диурез, снижающие артериальное давление и проч.

Все это создало широкие возможности применения комбинированной терапии позднего токсикоза, при целенаправленном действии на определенные проявления заболевания, с учетом его выраженности у данной больной, ее реакции на применяемое средство и течения всего заболевания. Таким образом, созда-

лись новые методики лечения токсикозов, которые часто заменяют магниезальную терапию, но в основном дополняют ее и расширяют возможность более всестороннего и дифференцированного воздействия на ряд проявлений токсикоза и сопутствующих осложнений.

К числу этих дополнений можно отнести бром-кофениновый метод лечения токсикозов, предложенный Н. В. Кобозевой (1958), лечение начальных стадий токсикоза дибазолом, изученное у нас в клинике Е. Б. Деранковой (1961), внутривенное введение новокаина при гипертонии у беременных, также изученное у нас в клинике (А. А. Габеловым), и ряд других методов, обзор о которых представляем ниже.

В последние годы в родородовом отделении ИАГ АМН СССР (зав. — проф. С. М. Беккер) наметился определенный подход и методика лечения отдельных форм токсикоза беременных, которые заключаются в том, что в каждом отдельном случае учитывается целый ряд факторов, могущих оказать влияние на характер лечебных мероприятий и их эффективность. К ним относятся прежде всего учет клинической формы токсикоза (моносимптомная, смешанная, осложненная). При наличии осложненной формы важно, с какой патологией она сочетается, в какой мере выражена тяжесть заболевания, каков срок беременности, как переносятся те или иные лекарственные препараты, каково состояние внутриутробного плода, исход предшествующих беременностей, степень заинтересованности в сохранении данной беременности и т. п. Поэтому не может быть строго установленных стандартных схем лечения позднего токсикоза, а могут быть лишь варианты лечения отдельных клинических форм.

Наиболее частой клинической формой токсикоза, как известно, является нефропатия. При этой форме токсикоза среди различных средств терапии на первом месте стоит по своей эффективности сернокислый магний, который применяется по указанной выше методике (25% раствор на 0,5% растворе новокаина с добавлением 100 тыс. ЕД пенициллина на инъекцию). Число инъекций и дозировка должны варьировать в зависимости от тяжести случая и индивидуальной переносимости. В тяжелых случаях сернокислый магний рекомендуется вводить 4 раза в сутки по схеме, предложенной Д. П. Бровкиным, с повторением этого курса лечения через 12 часов после окончания первого курса. Однако в более легких случаях, а также по мере улучшения в состоянии беременной вводить сернокислый магний не обязательно 4 раза, а можно число инъекций в сутки снизить до 2—3. В случае повторного введения сернокислого магния пауза между введениями всегда должна быть 4 часа. Это обусловлено тем, что после введения он выводится из организма через 4 часа. Утверждение некоторых авторов о том, что сернокислый магний, вводимый беременной, способствует возникновению слабости

родовой деятельности, не является убедительным. В легких случаях нефропатии, а также при наступлении значительного улучшения после лечения сернокислым магнием рекомендуется ограничиться назначением аэрозольтерапии с сернокислым магнием. При этом сернокислый магний вводится в дыхательные пути беременной с помощью специального ингалятора ежедневно по 10 минут 1—2 раза в день.

К числу лечебных мероприятий при легко протекающей нефропатии относится гидроаэронизация, которая оказывает гипотензивное, снотворное и седативное действие, основанное на усилении процессов торможения в ц. н. с. выделяющимися в воздух ионами положительного и особенно отрицательного знаков. Процедуры ежедневные, по 10—15 минут.

Назначая сернокислый магний, надо следить за индивидуальной переносимостью его. При непереносимости антидотом является хлористый кальций, который вводится в виде 10% раствора внутривенно (5—10 мл) или внутрь по столовой ложке 3 раза в день. Следует, однако, учесть, что такая непереносимость наблюдается редко, гораздо чаще беременные необоснованно отказываются от этого средства, так как после его введения наблюдается быстро проходящее чувство жара, иногда сердцебиение, легкое головокружение.

Высокая эффективность сернокислого магния подтверждается анализом данных электроэнцефалографии, проведенной Ю. И. Новиковым (1970) у больных токсикозом, подвергшихся лечению различными препаратами (аминазин, гипотиазид, дибазол, депрессин, резерпин). Оказалось, что после применения сернокислого магния полная или частичная нормализация корковых процессов проявлялась в фоновой электроэнцефалограмме в виде восстановления частот доминирующего альфа-ритма, увеличения его амплитуды в затылочных долях и уменьшении в центральных, исчезновения или уменьшения числа острых волн и заостренных вершущек. Следовательно, весь тот комплекс явлений со стороны центральной нервной системы, который характеризует измененную при токсикозах электроэнцефалограмму, исчезает. Таким образом, обладая противосудорожным, спазмолитическим, снотворным, успокаивающим и желчегонным действием, сульфат магния до последнего времени остается одним из лучших средств лечения позднего токсикоза беременных.

Механизм его действия заключается в следующем: магнию принадлежит важная роль в процессах, обеспечивающих возможность возникновения и передачи нервных импульсов. Повышение концентрации магния приводит к снижению, недостаток к повышению возбудимости. Магний входит в качестве кофактора во многие ферменты и участвует, таким образом, в механизмах синтеза и связывания медиаторов. К медиаторам в настоящее

время относят норадреналин, ацетилхолин, серотонин и гистамин. Норадреналин и серотонин выполняют функцию медиаторов в синапсах центральной нервной системы, норадреналин играет также роль в функционировании постганглионарных нейронов симпатических нервов. Ацетилхолин участвует в медиации нервных импульсов в синапсах центральной нервной системы, мионевральных парасимпатической и симпатической нервной системы. Гистамин, по-видимому, имеет наибольшее значение в медиации болевых импульсов.

Биологически активные вещества образуются в нервной ткани в результате декарбоксилирования и окисления соответствующих аминокислот: норадреналин — тирозин, серотонин — триптофан, гистидин — гистамин. Наиболее изучены механизмы синтеза ацетилхолина. Субстратом для биосинтеза ацетилхолина, наряду с холином, является ацетилкоэнзим А, в образовании которого наибольшее значение имеет ацетилкоэнзим А-киназная реакция, протекающая в присутствии катионов магния. Реакция сопровождается использованием энергии, аккумулированной в макроэргических связях АТФ.

Следовательно, проведение магниальной терапии у больных поздним токсикозом является патогенетически обусловленным, и лечебный эффект тесно связан с изменениями структуры химических биологически активных веществ. Учитывая, что при позднем токсикозе в сыворотке крови происходит увеличение концентрации гистамина, назначение сернокислого магния полезно сочетать с пипольфеном, обладающим выраженным антигистаминным, десенсибилизирующим действием. В зависимости от тяжести токсикоза его вводят по 1—2 мл 2,5% раствора 1—2 раза в день внутримышечно или дают внутрь по 0,025 (в виде драже) 2—3 раза в день.

Одновременно с сернокислым магнием назначается внутривенное введение 40% раствора глюкозы в дозе 20—40 мл ежедневно вместе с 300 мг аскорбиновой кислоты. В комплекс лечебных мероприятий входят также оксигенотерапия, согревание области почек, а также спазмолитические и успокаивающие (люминал 0,05—0,1 один-два раза в день, или барбитал 0,1—0,2 один-два раза в день, или ноксирон 0,25, или нембутал 0,1 на ночь, триоксазин 0,3 два раза в день).

От этого варианта комплексного лечения нефропатии может быть ряд отступлений, обусловленных недостаточной эффективностью проводимого лечения, индивидуальной непереносимостью сернокислого магния, а главное — наличием заболеваний, при котором развился токсикоз (болезни сердца, почек, печени и др.). С учетом всех особенностей заболеваний могут быть применены современные средства в различных сочетаниях.

Ганглиоблокирующие средства обладают выраженным гипотензивным и, наряду с этим, седативным, гипотермическим,

адренолитическим и противовоспалительным действием. К ним относятся:

Аминазин. В легких случаях можно назначать внутрь в капсулах по прописи: аминазин 0,025, глюкоза 0,5×3 раз в день. В более тяжелых случаях — внутримышечно 1 мл 2,5% раствора с 5 мл 0,25% раствора новокаина 1—3 раза в день. Применяется также при гипертонической болезни, психических заболеваниях, рвоте беременных, для потенцированного наркоза. Аминазин противопоказан при нарушении функции печени и почек, при склонности к тромбозам и тромбоэмболическим заболеваниям и при гипертонической болезни 3 стадии.

Пирилен. Применяется в таблетках по 5 мг (0,005). Назначается при нефропатии вначале по 1/2 таблетки (0,0025) 1—2 раза в день, при хорошей переносимости разовую дозу увеличивают до 1 таблетки 2—3 раза в день. Применяется, помимо токсикоза, при гипертонической болезни, спазмах периферических сосудов, язвенной болезни. Противопоказан при нарушениях функции печени и почек, атонии желудка и кишок, органических поражениях миокарда и при выраженном атеросклерозе.

Пентамин. Назначается внутримышечно по 2 мл 5% раствора (100 мг сухого вещества) в два приема с интервалом в 15—20 минут, учитывая разную чувствительность к этому препарату. Сперва вводят 1 мл 5% раствора (50 мг); убедившись в отсутствии резкого падения артериального давления, вводят оставшуюся часть разовой дозы (т. е. еще 50 мг). Показанием для повторного введения является повышение артериального давления до исходных цифр. Пентамин применяют также при гипертонической болезни, гипертонических кризах, спазмах кишечника, желчных путей, почечной колике, бронхиальной астме. Противопоказан при выраженном атеросклерозе, коронарной недостаточности, органических поражениях миокарда, недостаточной функции почек, тромбозах, у перенесших инфаркт миокарда и кровоизлияние в мозг.

Диколин. Назначается внутрь по 0,05 г 2—3 раза в день в течение 1—2 недель, подкожно — 1 мл 1% раствора. Кроме позднего токсикоза, диколин применяют при гипертонической болезни, почечных и печеночных кризах, а также для ускорения родовой деятельности. Препарат противопоказан при выраженном атеросклерозе, гипотонии, угрожающем недонашивании, аномалиях прикрепления плаценты и подозрении на преждевременную ее отслойку.

Димеколин. Назначается внутримышечно по 0,5—1 мл 1% раствора 1—2 раза в день в течение 7—10 дней. Применяется также при гипертонической болезни, гипертонических кризах, язвенной болезни, спазмах периферических сосудов и спазмах гладкой мускулатуры брюшной полости. Обладает способностью усиливать родовую деятельность. Противопоказан при выражен-

ном атеросклерозе, при гипотонии и органических поражениях сердечной мышцы.

Применение указанных выше ганглиоблокирующих средств требует соблюдения следующих условий: а) после первой разовой дозы, принятой беременной, необходимо в течение ближайших нескольких часов проконтролировать динамику артериального давления с целью прежде всего исключения парадоксального эффекта, когда (хотя и очень редко) вместо снижения артериальное давление повышается; кроме того, это необходимо для выяснения степени гипотензивного эффекта и его продолжительности, имея в виду дозировку и время повторного введения данного препарата; б) во избежание ортостатического коллапса после введения данного препарата (в любой форме) беременной надлежит в течение 2—3 часов лежать не вставая.

Все перечисленные ганглиоблокаторы могут применяться в сочетании с серноокислым магнием при недостаточной его эффективности. Например, назначается серноокислый магний в дозе 10—20 мл два раза в день в сочетании с аминазином или пириленом (1—2 раза в день). При неэффективности серноокислого магния он целиком заменяется ганглиоблокирующими препаратами с учетом как показаний, так и противопоказаний. Это особенно важно при осложненном токсикозе. Например, при сочетании нефропатии с гипертонической болезнью уже с самого начала целесообразно сочетать магниезальную терапию с назначением ганглиоблокаторов. С другой стороны, при нефропатии, сочетанной с органическим поражением почек, ганглиоблокаторы не следует назначать. При лечении нефропатии нецелесообразно также назначать диколин и димеколин, усиливающие родовую деятельность, если не имеется в виду возможное досрочное прерывание беременности.

Помимо указанных средств, при лечении нефропатии в акушерской практике нашли применение ряд других лекарств и в первую очередь — резерпин.

Резерпин. Назначается по 0,1—0,25 мг 2—3 раза в день в течение 3—4 недель, вначале увеличивая, а затем снижая дозировку. Применяется также при гипертонической болезни и психических заболеваниях. Противопоказан при язвенной болезни и выраженном атеросклерозе. Обладает способностью постепенно снижать максимальное и минимальное артериальное давление и замедлять сердечную деятельность.

Дибазол. Назначается внутрь по 0,02—0,05 г 2—3 раза в день или по 1—2 мл 2% раствора внутримышечно в течение 10—15 дней. Применяется также при спазмах кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры внутренних органов, при язвенной болезни. Оказывает сосудорасширяющее, спазмолитическое и гипотензивное действие.

Депрессин (гипотиазид 0,025; резерпин 0,1 мг; дибазол 0,02, нембутал 0,05). По 1 порошку 2—3 раза в день. Обладает гипотензивным действием. Особенно рекомендуется при наличии гипертонической болезни.

Папаверин. Относится к препаратам спазмолитического действия. Рекомендуется при токсикозе подкожно и внутримышечно в 2% растворе 1—2 мл 1—2 раза в день или внутрь в порошках по 0,015—0,05 г 2—3 раза в день. Применяется также при гипертонической болезни, стенокардии, бронхальной астме и другой патологии, сопровождающейся спазмом гладкой мускулатуры органов грудной и брюшной полости.

Карбохолин. Относится к группе холиномиметических средств. Назначается внутрь в таблетках, содержащих 1 мг вещества (по $\frac{1}{2}$ — 1 таблетке 1—2 раза в день); при подкожном введении — 0,1—0,5 мг 2 раза в день. Применяется также при гипертонической болезни, при пароксизмальной тахикардии, глаукоме, облитерирующем эндоартериите и для стимулирования родовой деятельности. Противопоказан при стенокардии, выраженном атеросклерозе, бронхиальной астме, а также при появлении слюнотечения, поносов или брадикардии от введения этого препарата.

Эуфиллин. Оказывает сосудорасширяющее и диуретическое действие. Назначается при токсикозе внутрь (в порошках или таблетках) по 0,1—0,2 г на прием 2 раза в день или внутримышечно 1—1,5 мл 24% раствора, ректально (в виде свечей, содержащих 0,2—0,4 г эуфиллина). Применяется также при бронхиальной астме, стенокардии, гипертоническом кризе и заболеваниях сердца, сопровождающихся застойными явлениями. При приеме внутрь возможны диспепсические явления в связи с раздражающим действием препарата на слизистую.

Все приведенные выше препараты могут быть основным средством лечения при легких формах нефропатии и в сочетании с другими препаратами — при тяжелых и осложненных формах токсикоза. Особенно они показаны при сочетании позднего токсикоза с почечной патологией.

При гипертонии беременных и преэклампсии терапевтические мероприятия в основном остаются теми же, что и при нефропатии. Вместе с тем, при преэклампсии необходимо быстро снять преэклампсический синдром, и не допустить наступления эклампсии. С этой целью лечение следует начинать с применения сернокислого магния по указанной выше методике.

Наряду с магниальной терапией, целесообразно применение следующих мероприятий:

Кровопускание. Оно может быть достигнуто путем венопункции или гирудотерапии. При венопункции рекомендуется выпускать кровь в количестве не более 200—400 мл и при этом учитывать общее состояние беременной, ее вес, гематологические

показатели (% гемоглобина и проч.), близость предстоящих родов.

Гирудотерапия осуществляется так: на область сосцевидных отростков ставятся с каждой стороны по 2—3 пиявки. Как показали исследования М. А. Репиной, опасаться понижения свертываемости крови при этом нет оснований. Следовательно, применение ее допустимо и незадолго до родов.

Введение ганглиоблокирующих средств. Внутримышечно вводят пентамин в дозе 2 мл 5% раствора (100 мг сухого вещества) или аминазин (1 мл 2,5% раствора) вместе с 40 мл 40% раствора глюкозы внутривенно, медленно (в течение 5 минут). Само собою разумеется, что при назначении ганглиоблокирующих средств следует учитывать противопоказания к ним.

При лечении позднего токсикоза с гипертоническим синдромом наблюдаются случаи, когда снижение артериального давления не сопровождается выраженным устранением отеков. Тогда добавляют средства диуретического действия, которые применяются обычно для лечения отека беременных. К ним относятся:

Фонурит. Назначается по 1 таблетке ежедневно или через день в зависимости от полученного эффекта, не более 4—5 раз.

Хлористый аммоний. Применяется 10% раствор по 1 столовой ложке 3 раза в день в течение 3—4 дней.

Гипотиазид. Назначается по 0,025 г (25 мг)—0,05 (50 мг) 1—2 раза в день в течение 3—5 дней. После перерыва в 3—4 дня назначение гипотиазида можно повторить. Учитывая, что он угнетает реабсорбцию калия одновременно необходимо давать внутрь хлорид калия по 1 г 2 раза в день. Помимо диуретического действия, гипотиазид оказывает и гипотензивный эффект, поэтому его рекомендуется применять при застойных явлениях в малом и большом кругах кровообращения, связанных с сердечно-сосудистой недостаточностью, а также при циррозах печени с портальной гипертонией, при нефрозах и нефритах. Гипотиазид обладает также способностью потенцировать действие резерпина, ганглиоблокирующих и других гипотензивных средств.

При лечении токсикоза, развившегося на фоне гипертонической болезни, рекомендуется сочетать назначение лекарственных средств с индуктотермией (коротковолновой диатермией), гипотензивное действие которой обусловлено высокочастотным магнитным полем, образующимся при прохождении по соленоиду тока высокой частоты. В отличие от обычной диатермии при индуктотермии отпадает необходимость контактного подведения тока, а кроме того, выделение тепла происходит равномерно и преимущественно в глубоко лежащих тканях организма. Назначается на область стоп и голеней в течение 10—20 минут с постепенным увеличением времени в этих пределах, ежедневно,

всего 8—15 сеансов. Противопоказания: угрожающее педонашивание беременности, аномалии прикрепления плаценты, варикозное расширение вен, пороки сердца.

Лечение эклампсии. Основные принципы лечения эклампсии были изложены выше. Здесь мы хотим подчеркнуть, что таким больным необходимо обеспечить полный покой, исключающий всякие раздражения. Все манипуляции следует проводить под эфирным наркозом, постель должна быть согрета не горячими грелками, которые прикладываются к ногам и на поясничную область. Снятие припадков достигается магниальной терапией по Бровкину, подкожным введением промедола и внутривенным — глюкозы. При повторении припадков назначается кровопускание и ставится вопрос о досрочном прерывании беременности или ускорении родоразрешения (если эклампсия возникает у рожениц).

При лечении позднего токсикоза беременных в комплексе лечебных мероприятий следует учитывать и интересы внутриутробного плода, который при этом осложнении беременности попадает в неблагоприятные условия существования. Это находит свое выражение в наступающем иногда отставании в развитии (гипотрофия), повышенной частоте внутриутробной асфиксии и перинатальной гибели. Особенно часто это бывает при осложненном токсикозе и, в первую очередь, — при сочетании его с гипертонической болезнью и почечной патологией. Основными причинами, приводящими к ухудшению состояния плода, являются нарушение маточно-плацентарного кровообращения и ацидоз, часто сопровождающий тяжелые случаи позднего токсикоза. Об ацидозе судят по результатам исследования рН крови матери, который в норме колеблется в пределах 7,35—7,40. При субкомпенсированном ацидозе он равен 7,34—7,25 и при декомпенсированном — 7,24 и ниже.

В таких случаях рекомендуется дополнять лечение следующими мероприятиями и лекарственными средствами.

Коккарбоксилаза. Препарат, влияющий преимущественно на тканевой обмен, снимающий ацидоз различного происхождения. По биологическому действию примыкает к витаминам и ферментам. Назначается внутримышечно, ежедневно, по 50—100 мг 1—2 раза в день, на курс лечения — до 2500 мг.

Диатермия окопочечной области способствует улучшению маточно-плацентарного кровообращения. Назначается ежедневно по 20—30 минут при силе тока 0,6—0,8 а. Противопоказание — наличие порока сердца.

Фолиевая кислота. Является одним из компонентов комплекса витаминов В, активно участвует в процессе кроветворения, усиливает эритропоэз. Назначается ежедневно по 0,005 в порошках 3 раза в день, внутримышечно по 0,01—0,02 ежедневно 1—2 раза. Целесообразно сочетать с витамином В₁₂

(по 200 гамм через день под кожу) и витамином Е (внутрь по чайной ложке 2 раза в день).

Эстрогенные препараты. Они обладают способностью улучшать маточно-плацентарное кровообращение и тем самым улучшать жизнедеятельность внутриутробного плода. Кроме того, уменьшая ишемию плаценты и матки, эстрогенные препараты тем самым снижают выделение гистеротонина (продукт децидуальной оболочки матки), обладающего способностью повышать артериальное давление. Эстрогены назначаются в небольших дозах: диэтилстильбестрол ежедневно внутримышечно по 0,5—1 мл 0,1% раствора. Вводить можно в течение 1—2—3 недель.

В целях повышения жизнестойчивости внутриутробного плода при токсикозах у матери мы особенно рекомендуем применять сигетин — водорастворимый препарат, подобный синэстролу по своему химическому строению (с некоторыми отличиями). Вводится внутривенно в дозе 2 мл 2% раствора вместе с 20 мл 40% раствора глюкозы, ежедневно в течение 7—10 дней. Исследования Н. Г. Кошелевой, проведенные под руководством Н. Л. Гармашевой, показали, что сигетин обладает способностью усиливать репарационные способности плода.

Три а д а Н и к о л а е в а. Методика общеизвестна.

Вопрос о применении одного из указанных средств или их сочетаний решается индивидуально.

Досрочное прерывание беременности. Абсолютными показаниями к незамедлительному прерыванию являются: амавроз, анурия, отслойка сетчатки глаза (частичная или полная) нарастающая, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Беременность также подлежит прерыванию в тех случаях, когда, несмотря на проводимое в условиях стационара лечение, в течение 2—3 недель не достигается должного терапевтического эффекта, а в особо тяжелых случаях — при отсутствии существенного улучшения в течение ближайших нескольких дней. Кроме того, беременность подлежит прерыванию при эклампсии, если, несмотря на проводимую терапию, припадки повторяются. Следует учитывать также и интересы внутриутробного плода. Если при наличии жизнеспособного плода появляются признаки нарушения его жизнедеятельности, несмотря на удовлетворительные результаты лечения самого токсикоза, следует ставить вопрос о досрочном прерывании беременности и особенно в тех случаях, когда беременность доношена или почти доношена, а также при отягощенном акушерском анамнезе и у старых первородящих.

Метод прерывания, как правило, должен быть консервативным, путем родовозбуждения с ранним вскрытием плодного пузыря. При более или менее точном выполнении лечебных

мероприятий необходимость в родоразрешении кесаревым сечением будет возникать редко и в большинстве случаев только при сочетании с другой патологией (узкий таз, несостоятельность матки и др.). При ведении родов, осложненных поздним токсикозом, лечение токсикоза должно проводиться с учетом того, что родовой акт может способствовать утяжелению токсикоза и провоцировать возникновение припадков эклампсии. Принципы и методы лечения в основном остаются теми же, что и при беременности, с обязательным включением магниальной терапии. Опасения ослабления родовой деятельности, как указывалось выше, не столь велики, как последствия от наступающего припадка эклампсии. Кроме того, магниальная терапия в отдельных случаях может быть сочетана с родостимуляцией.

В ряде случаев (нетяжелых) магниальная терапия у рожениц может быть заменена применением ганглиоблокирующих средств, оказывающих родоускоряющий эффект.

Вторым условием правильного ведения родов у больных токсикозом является необходимость часто контролировать уровень артериального давления (не реже, чем каждые 1—2 часа) в целях определения его динамики.

При токсикозе средней и особенно тяжелой степени при консервативном ведении родов следует выключать потужную деятельность путем наложения

Таблица 12

Форма токсикоза	Количество больных	%
Отеки беременных	452	34,37
Гипертоническая болезнь	82	6,23
Нефропатия	738	56,13
Преэклампсия	41	3,12
Эклампсия	2	0,15
Итого	1315	100,0

щипцов под общим наркозом, избегая вакуум-экстракции.

По возможности следует проводить роды в отдельном помещении, где для роженицы обеспечен полный покой.

После родов весь комплекс исследований, тщательное наблюдение и лечение должны проводиться до полного исчезновения симп-

томов, указывающих на возможность наступления послеродовой эклампсии.

По описанной методике с указанными вариантами в зависимости от состояния больной, формы токсикоза и наличия сопутствующих заболеваний в ИАГ АМН СССР с 1966 по 1969 гг. подверглись лечению 1315 больных с различными формами токсикоза (табл. 12).

Эффективность лечения выразилась в следующем.

Выписаны с прогрессирующей беременностью 291 (22,1%). Роды наступили и 1022 (77,75%), в том числе срочные у 940 — 92%, преждевременные — у 82 — 8%.

Родилось детей 1046, перинатальная смертность — 28 (2,67%), в том числе мертворожденные — 16 (1,53%), ранняя детская смертность — 12 (1,14%).

Материнской смертности не было. Эклампсии во время лечения не было, во время родов она наблюдалась у 2 (0,15%).

Всего за это время в ИАГ АМН СССР было 15749 родов, в том числе при наличии токсикоза у женщин из числа лечившихся в дородовом отделении и поступивших извне (без лечения) — у 3202 рожениц. Эклампсия во время и после родов возникла у 12, из них началась вне учреждения — у 4.

Таким образом, при указанных методах лечения частота эклампсии к числу родов составила 0,07%, а к общему числу больных токсикозом — 0,37%. Все больные поправились. Однако при большей настороженности и выполнении всех исследований по выявлению премоурбидного состояния в отношении эклампсии эти показатели могут быть улучшены.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактику позднего токсикоза можно рассматривать в 2 аспектах: а) предупреждения позднего токсикоза беременных, вообще, б) профилактики наступления припадков эклампсии у роженицы, болеющей токсикозом.

Общая профилактика позднего токсикоза теснейшим образом связана с организацией и проведением среди беременных широких оздоровительных мероприятий по принципу диспансерного наблюдения. Эту задачу у нас в стране целенаправленно осуществляет специальная сеть родовспомогательных учреждений (женская консультация, родильный дом, институты акушерства и гинекологии, охраны материнства и младенчества и пр.), в которой проводят: 1) учет всех беременных женщин с ранних сроков беременности, 2) регулярное квалифицированное наблюдение за ними, 3) систематический инструктаж о личной гигиене, рациональном режиме и правильном питании, 4) патронаж на дому и на производстве, 5) раннее выявление начальных проявлений токсикоза и своевременную госпитализацию заболевших женщин.

Правильное выполнение этих мероприятий способствует значительному уменьшению заболеваний беременных женщин токсикозом и предотвращает наступление тяжелых форм его (эклампсии).

Об эффективности этих мероприятий свидетельствуют статистические данные о заболеваемости эклампсией, которая из года в год в СССР снижается. Если в довоенные годы, по сборной статистике 40 авторов, составленной В. Н. Власовым-Денисовым, заболеваемость эклампсией была 0,74%, то в 1962 г. она составила 0,28% (О. К. Никончик и З. И. Скугаревская), а в 1964 и последующие годы снизилась почти в 2 раза.

В Италии заболеваемость токсикозом, по данным Martini и Tarantini (1963), составляет 7,1%, в Германии за 33 года (1930—1962) по данным Seitz (1964) среди 24563 рожениц — 4,7%.

Очень важным фактором в профилактике токсикозов у беременных является рациональное питание, обеспечивающее материнский организм и растущий плод полноценным энергетическим субстратом и пластическим материалом. О значении фактора питания в развитии токсикоза свидетельствуют наблюдения ленинградских акушеров в период Великой Отечественной войны и блокады Ленинграда, когда заболеваемость эклампсией среди беременных достигала 10%, а в отдельные периоды (2-й квартал 1942 г.) — 54% и приводила к высокой смертности (20,7%) (Г. М. Шполянский, 1943, В. К. Порембский, 1943). Подобное невиданное в истории состояние заболеваемости токсикозом в тот период объяснялось резким недостатком белкового питания, авитаминозами, холодом и нервным напряжением.

Brewer (1966), придавая исключительное значение в формировании токсикоза нарушению функции печени и определяя его как метаболический токсикоз, подчеркивает, что дисфункция печени, играющая главную роль в формировании токсикоза, в основном обусловлена недостаточным питанием, и это заболевание у бедных и средних слоев населения США встречается в 3—5 раз чаще, чем у богатых.

Ухудшение питания как в качественном, так и количественном отношении приводит к значительному ослаблению иммунитета, при этом резко снижается выработка антител. Поэтому мы обращаем внимание на необходимость обеспечения беременных полноценными белками. В калорийном балансе общее содержание белка должно быть не менее 11—14%, снижение до 10% крайне неблагоприятно, так как организм обладает малыми компенсаторными возможностями в отношении незаменимых аминокислот. Однообразное, качественно недостаточное питание беременных является крайне неблагоприятным фоном, на котором легко возникают различные расстройства. В настоящее время хорошо изучены биохимические расстройства при отдельных видах качественно недостаточного питания. Так, выявлена роль белково-холиновой недостаточности в возникновении заболеваний печени. При этом развивается состояние тотальной недостаточности в метаболическом фонде организма донаторов лабильных метильных групп. Белково-холиновая недостаточность возникает при преимущественно растительном питании.

Преимущественно углеводистое питание, как и избыток других каких-либо веществ, ведет вначале к адаптивному увеличению активности соответствующих ферментных систем, а затем — к нарушению пропорциональности между поступающими в организм веществами и содержащимися в клетках ферментами. Известно, что у лиц, страдающих тучностью, отмечается выраженная метаболическая инертность биохимических процессов в жировой ткани. Избыток животных жиров оказывает неблагоприятное влияние на многие показатели липидного обмена.

Существенное влияние на ряд физиологических функций оказывает также распределение приема пищи во времени. При редких приемах пищи значительно увеличивается вес и появляется тенденция к накоплению подкожного жира.

Необходимость обеспечения беременными витаминами достаточно убедительно показана в обстоятельных работах Р. Л. Шуба и его учеников, из которых следует, что беременной женщине целесообразно назначение с профилактической целью комплекса витаминов, (V_1 никотиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, а в ряде случаев и витамина D и E).

Состояние витаминной недостаточности, возникающее во время беременности, нарушает нормальное развитие механизмов биохимической адаптации, которая осуществляется в организме многочисленными системами, регулируемыми интенсивность и направленность процессов обмена веществ и отдельных ферментативных реакций. Нарушение даже на небольшом участке сложной и весьма разветвленной цепи обмена вызывает нарушение тонкой согласованности в цепи биохимических адаптационных механизмов, причем в этот процесс вовлекаются все новые и новые звенья, усиливая патологические изменения. Роль витаминов в возникновении этих нарушений особенно велика в связи с тем, что они активно участвуют в обмене, являясь кофакторами многих ферментов.

О профилактике наступления припадков эклампсии следует сказать особо.

В. В. Строганов, создавая свой метод лечения эклампсии, назвал его профилактическим, и в этом заключается большое клиническое значение. Практика показывает, что мы сплошь и рядом достаточно успешно справляемся с проявлениями токсикоза, однако во время родов на какой-то момент теряем контроль над больной и у нее «неожиданно» возникает припадок судорог.

Большинство наблюдающихся в настоящее время случаев эклампсии во время родов относится к категории именно таких, при которых не отмечается ярко выраженных симптомов, свойственных предвестникам эклампсии (головная боль, мелькание «мушек» в глазах, возбуждение и пр.). Но при тщательном анализе анамнестических и клинических данных всегда удается установить наличие стертых симптомов токсикоза.

Поэтому при ведении родов следует проявить особую осторожность в отношении тех беременных, у которых отмечались или обнаруживались хотя бы нерезко выраженные отеки, гипертензия (в том числе и кратковременная), избыточная прибавка в весе (скрытые отеки) и проч. Во всех этих случаях при ведении родов лечение должно проводиться не только по поводу выявленного токсикоза, но и профилактически в отношении возможности наступления припадков эклампсии во время

родов. Уловить возможность наступления эклампсии в родах у подобных больных помогают: строгий учет в динамике уровня артериального давления (максимального, минимального, пульсового и височного), суточный диурез, возникновение или увеличение протенурии, поведение роженицы и ее реактивность на родовую боль. При этом артериальное давление определяется на обеих руках (разница в 10 мм считается физиологической), и строго учитываются исходные величины, так как на фоне бывшей гипотонии эклампсия может возникнуть при «нормальных» цифрах артериального давления или она может развиваться при нормальном плечевом артериальном давлении, но повышенном региональном височном давлении.

Большое значение в профилактике токсикоза имеют мероприятия, направленные на оздоровление женщин вне беременности, на выявление сопутствующих заболеваний и лечение их до наступления беременности. Установлено, что при наличии хронического заболевания токсикоз чаще возникает и тяжелее протекает. Особенно нередко он развивается на фоне гипертонической болезни, органических заболеваний почек и сердечно-сосудистой патологии. Эти болезни создают благоприятные условия для возникновения токсикоза в ранние сроки беременности. При них токсикоз приводит к такому состоянию, которое нельзя считать простым сложением 2 параллельно текущих процессов, так как оно качественно представляет новую форму заболевания, характеризующуюся собственной симптоматикой и свойственными ей исходами.

Значительного снижения заболеваний токсикозом можно добиться дифференцированной физиопсихопрофилактической подготовкой беременных к родам. Проведение комплекса средств физической культуры, физиотерапии и педагогического воздействия по методике, разработанной в ИАГ АМН СССР (Л. Н. Старцева), удалось значительно снизить заболеваемость токсикозом у тех беременных, у которых заболеваемость является относительно высокой. Среди первобеременных старше 30 лет, прошедших подготовку, больных нефропатией оказалось 3,9%, среди имевших избыточный вес и ожирение — 6,0%. В контрольных группах больных нефропатией было значительно больше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При составлении настоящей монографии, как явствует из построения всей книги, мы больше всего уделили внимания патогенезу позднего токсикоза беременности и постарались изложить все то новое, что может уяснить этот сложный процесс.

При изложении его мы исходили из представления, что дальнейший процесс в области лечения и профилактики токсикоза возможен только при выяснении тех механизмов или факторов, которые либо возникают в организме беременной женщины, либо протекают в неблагоприятном для ее здоровья направлении. Разрешение этих вопросов, нам представляется, лежит на пути изучения сложных иммунологических взаимоотношений между матерью и плодом, которые при физиологическом течении беременности определяют формирование и развитие плода и обеспечивают нормальное функционирование организма матери.

Первенствующую роль в этих процессах, естественно, выполняет плацентарный барьер, в который, помимо плаценты, включается вся маточная полость, оболочки с промежуточным («эмбриональным») веществом между ними, околоплодные воды, пуповина и вся богатая сеть маточных сосудов, эндотелий которых выполняет роль гистогематологического барьера. Основная роль всего сложного физиологического механизма маточно-плацентарного барьера состоит в регуляции и защите относительного постоянства среды состава и свойств непосредственной внутренней среды органов, тканей и клеток двух организмов — матери и плода.

От того, какова функциональная полноценность всего барьера или отдельных его звеньев, зависит состояние адаптационных процессов и, по-видимому, в первую очередь в организме матери. Нарушение целости указанного барьера может произойти по ряду причин. Прежде всего повреждающее влияние может иметь более выраженная «антигенность» плодовых факторов, обусловленная либо специфичностью их, либо сочетанием нескольких факторов, благодаря чему возникают особые усло-

вия, при которых приспособительные, адаптационные механизмы могут оказаться несостоятельными. Элементами, из которых могут возникать эти специфические факторы, являются прежде всего эритроциты, лейкоциты и различные тканевые элементы плода, проникновение которых через барьер теперь не вызывает сомнения. В частности, эритроциты плода начинают обнаруживаться в кровотоке матери с 8-й недели беременности, а к концу беременности частота обнаружения их достигает 100% (Gordon, Bhooyo, 1966). Общий объем проникающей через барьер плодовой крови к концу физиологической беременности достигает 0,3 мл, а при некоторых состояниях (токсикозы) 0,5—1,4 мл (Pilkington с соавт.). В. Е. Карташова и Д. В. Умбрумянц считают, что количество крови плода, поступающее к матери, колеблется от 0,004 до 40 мл. Элементы плацентарной ткани в материнском кровотоке обнаруживали давно. Sirbu с соавт. (1964), наряду с антиплацентарными антителами, находили антипочечные, антипеченочные антитела при токсикозах почти у 50% обследованных, в то время как при физиологической беременности противотканевые антитела обнаруживались в единичных случаях. Следовательно, возможность иммунизации, а при определенных условиях — и сенсибилизации факторами крови плода и тканевыми его элементами при каждой гетероспецифической беременности является реальной. По мере развития беременности вероятность проявления иммунологической реакции материнского организма в связи с повышением серологической активности антигенов плода и усилением трансплацентарного кровообращения, естественно, возрастает. Это находит отражение в практике. Количество больных токсикозом в поздние сроки беременности значительно возрастает. Неполноценность плацентарного барьера в целом или отдельных его частей, а в связи с этим — и нарушение адаптационных механизмов, может возникнуть в результате перенесенных в прошлом или имеющих в настоящем заболеваний матери (аборт, инфекция), которые могут оказывать непосредственное действие или ослаблять (изменять) те механизмы, которые участвуют в формировании адаптационного иммунитета матери.

Роль перенесенных и текущих заболеваний в формировании токсикозов отчетливо выявляется клиническими наблюдениями.

По материалам ИАГ АМН СССР, сочетание токсикоза с различными заболеваниями (гипертоническая болезнь, хронический нефрит, заболевания сердца и проч.) наблюдается в 16,3% (О. Г. Баранова, 1966), по данным И. П. Иванова (1969), — в 14,29%. Ряд авторов осложненные формы токсикоза наблюдают еще более часто: О. М. Фейгина — в 20,7%, И. М. Ислантьева (1966) — в 22,9%, С. С. Болховитинова (1951) — в 23,4%.

Неполноценность плацентарного барьера, равно как и «антигенность» факторов плода, могут быть наследственно детерми-

нированы. Выше мы указывали, что практические акушеры давно подметили, что токсикозом вообще и эклампсией в частности чаще болеют блондинки с голубыми глазами, пикнотического склада, упитанные. Возможно, что у этого типа женщин механизмы, обуславливающие адаптационный иммунитет, менее совершенны или у них при определенных сочетаниях более интенсивно проявляется «антигенность» факторов плода.

Однако следует подчеркнуть, что генетическая обусловленность далеко не всегда должна проявляться и действительно проявляется. В этих случаях большое значение могут приобретать другие факторы, которые при известных условиях из соответствующих могут приобретать роль доминирующих. К ним надо отнести: 1) нарушение диеты (гиповитаминоз, обильная и углеводистая, солевой фактор, обильное питье и др.), 2) климатические условия (северные широты, холод и др.), 3) первые потрясения (стрессовые реакции), 4) гормональные нарушения.

Таким образом, высказанные нами (М. А. Петров-Маслаков) в 1961 г. на первом съезде акушеров-гинекологов РСФСР соображения о наличии многих факторов, которые могут принимать участие в формировании токсикоза, не утратили своего значения и в настоящее время.

Мы их разделили на 3 группы: 1) способствующие возникновению заболевания — это упомянутые нами выше 4 группы нарушений, а также ряд хронических заболеваний, вызывающих сенсбилизацию организма беременных женщины; 2) возникающие в процессе заболевания и являющиеся следствием его: сосудистые расстройства различных степеней и локализаций, отеки, кровоизлияния и расстройства функций центральной нервной системы, нарушение обменных и окислительных процессов, гематологические и гемодинамические сдвиги (анемия, гидремия, эозинопения и др.), дисгормоноз и др.; 3) к факторам, непосредственно вызывающим заболевание токсикозом, мы тогда относили, во-первых, иммунологические сдвиги в организме матери и плода, приводящие к специфической реакции у матери, вызывающей в первую очередь нарушение кортико-висцеральных взаимоотношений, расстройство трофической функции нервной системы, сосудистые изменения и гормональные сдвиги; во-вторых — несостоятельность маточноплацентарного барьера.

В формировании позднего токсикоза беременности в настоящее время еще более отчетливо выявляется, что иммунологические взаимоотношения матери и плода занимают центральное место в тех процессах, которые возникают в организме беременной женщины и определяют собой состояние «адаптационного иммунитета беременности».

Большой интерес представляет вопрос, чем определяются более или менее обособленные клинические формы токсикоза

(водянка, нефропатия, эклампсия). Достаточно ясного представления по этому вопросу нет. Можно предположить, что при одной форме действуют одни факторы или повреждаются одни механизмы, при другой — другие факторы или другие механизмы. Взгляд, что при возникновении токсикоза действует один фактор, нам представляется недостаточно убедительным, хотя Jagosch, на основании обзора литературы и собственных иммунологических исследований, приходит к заключению, что токсикозы беременных, как, впрочем, и некоторые формы выкидышей, вызваны сенсбилизацией беременных к фетальному белку «фетуину», являющимся общим для высших млекопитающих. С. С. Василейский и И. П. Иванов (1964) с помощью метода сопряженного стереоиммунитета в сыворотке больных токсикозом обнаружили новый антиген, возможно, имеющий отношение к развитию токсикозов. Наряду с этим, достаточно много исследований указывают, что антигенными свойствами обладают возникающие в плаценте больных, страдающих токсикозами, полисахариды (Каки, 1953); в частности, Chyrek-Wogowska (1961), Н. К. Кочетков с сотр. (1938) показали, что деполяризованные мукополисахариды обладают способностью вступать в связь с различными белковыми фракциями и образовывать новые высокополимерные комплексы, а Holborow, Loswi (1953), вводя иммунизированным животным вещества А, В, Н, Leb (антигенная активность которых обусловлена полисахаридным комплексом), получили у животных гиперчувствительность замедленного типа, чего не наблюдается при введении других полисахаридов.

Следовательно, в настоящее время больше оснований считать, что вызывает несовершенство или расстройство «адаптационного механизма беременных» не один фактор, а несколько, и возможны их сочетания, определяющие в одних случаях одну клиническую форму, а в других — другую.

Противники иммунологической концепции патогенеза токсикозов беременных всегда задавали один и тот же вопрос, почему токсикозом болеют в основном первобеременные (первородящие), тогда как следовало бы ожидать иного, ибо с каждой последующей беременностью сенсбилизация усиливается, а следовательно, возможность развития токсикоза возрастает. Однако если при беременности и возникает состояние повышенной чувствительности, то во всяком случае оно развивается совершенно по иному механизму (изосенсбилизация), законы которого еще далеко не изучены; кроме того, сам факт большей частоты токсикозов у первобеременных серьезно оспаривается (П. Г. Жученко, 1968); наша точка зрения сводится к тому, что токсикоз есть нарушение адаптационного иммунитета беременных, вследствие чего выведение продуктов метаболизма тканевых факторов, проникающих от плода к матери, равно как и

поступление к нему веществ, необходимых для развития, нарушаются.

Наряду с этим, повреждается и тонкая регуляция этих процессов, осуществляемая нервной системой. Расстраивается также выделение (образование) медиаторов (серотонин, гистамин, кинины), активно влияющих на проницаемость клеток плацентарного барьера.

Таким образом, при токсикозах нарушается весь тот сложный механизм, который приобретен женщиной в процессе длительного эволюционного развития в интересах сохранения вида.

Естественно, что у первобеременных (первородящих) он должен быть менее совершенным и чаще повреждаться, потому что механизм адапционного иммунитета у них формируется впервые и только на основе наследуемых свойств организма при отсутствии «личного опыта». При совершенно других условиях протекает повторная беременность, особенно если она возникла от одного и того же мужа, когда плод в иммунологическом отношении обладает однородными свойствами. В этих случаях адапционные механизмы при беременности однажды уже возникали и к ряду факторов, поступающих от плода, у матери уже создавалась «нечувствительность». Поэтому и нарушение «адапционного иммунитета беременности», приводящего к развитию токсикоза, у повторобеременных должно встречаться реже.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрикосов А. И., Струков А. И. Патологическая анатомия. М., 1953.
- Абурел Е., Джеоржеску И., Николеску К., Скурту Н. Акуш. и гин., 1962, 5, 3—20.
- Аверкина Р. Ф. Журн. общ. биол., 1960, 21, 3, 206—212.
- Агаджанов Н. С. Акуш. и гин., 1953, 1, 35—41.
- Аграновская Б. А. Акуш. и гин., 1966, 9, 34—37.
- Адо А. Д. Успехи совр. биол., 1944, 2, 160.
- Адо А. Д., Массино И. А., Ундринцев М. И. Изв. АМН СССР, 1944, 2, 89.
- Адо А. Д. Успехи совр. биол., 1946, 22, 1 (4).
- Адо А. Д. Вести. АМН СССР, 1958, 12, 7.
- Азявчик А. В. Акуш. и гин., 1967, 3, 9—13.
- Аксенова А. Т. Акуш. и гин., 1967, 2, 18—22.
- Алексеева А. М., Матросова А. В., Ланцев Е. А., Погорелова Н. Н. Акуш. и гин., 1967, 10, 73—74.
- Александровский В. С. Труды Лен. сан.-гиг. мед. ин-та, т. 18. Л., 1955, 115—122.
- Алиева С. Г. Акуш. и гин., 1967, 11, 27—33.
- Алипов В. И. Материалы XVIII научн. сессии ИАГ АМН СССР. Л., 1967, 86—90.
- Альперн Д. Е. Холинергические процессы в патологии. М., 1963.
- Анисимова М. И. Труды Саратовск. мед. ин-та. Саратов, 1968, 142—149; 149—160.
- Афанасьев В. Г. Материалы научн. конф. Казанск. мед. ин-та, т. XIV, Казань, 1964, 83—84.
- Артамонов В. С. Акуш. и гин., 1966, 4, 34—40.
- Атаев К. А. Акуш. и гин., 1967, 11, 33—35.
- Аттаулаханов И. А. Акуш. и гин., 1966, 4, 31—34.
- Астахов С. Н., Ковалева Л. И., Пшоник А. Т. Тезисы докл. 16-го совещ. по проблеме высшей нервной деятельности. М.—Л., 1953, 28—30.
- Бабич З. Е., Гуйман Л. Б., Молоченко Е. Ф. Акуш. и гин., 1966, 4, 93—97.
- Багга Ом Пракаш, Муллик В. Д., Тарасов О. Ф. Акуш. и гин., 1968, 5, 50—53.
- Баженова К. М. I съезд акушеров и гинекологов РСФСР (тез. докл.), 1960, 10—12.
- Балезин Л. З. Состояние свертывающей способности, антикоагулянтной и фибринолитической активности крови в конце беременности и в родах. Автореф. дисс. Воронеж, 1965.
- Бакиева Р. Г. Функциональное состояние сосудистой системы при позднем токсикозе беременных. Автореф. дисс., Казань, 1961.
- Башкеев Н. С. Эндемический зоб и беременность. Киев, 1963.
- Баранова Н. Ф., Сперанская Е. Н., Пушкарев Ю. П. В материалах симпозиума, посвящ. 100-летию со дня рожд. А. Ф. Самойлова.

- Значение медиаторов в регуляции физиологических функций. Казань, 1967, 28—29.
- Баранова О. Г. Акуш. и гин., 1964, 3, 29—32.
- Беккер С. М. Акуш. и гин., 1967, 8, 3—11.
- Беккер Л. В. Акуш. и гин., 1968, 7, 13—17.
- Беленков Н. Ю. Физиол. журн. СССР, 1948, 34, 2, 223.
- Беликина Н. В., Георгиева С. А., Прокофьева Л. И. Материалы симп., посвящ. 100-летию со дня рожден. А. Ф. Самойлова. Казань, 1967, 33—35.
- Белов Н. П. Акуш. и гин., 1964, 5, 65—69.
- Бенедиктов И. И., Галеева Л. С. Акуш. и гин., 1964, 1, 75—80.
- Берман В. М., Славская Е. М. Вопросы возрастной реактивности в инфекционных и иммунологических процессах. Л., 1955, 56—58.
- Бетюцкая А. В. Гин. и акуш., 1925, 1, 59—75.
- Богданова В. А. Тезисы II научн. сессии научно-иссл. витаминологического ин-та. М., 1959.
- Богоров И. И., Анисимов А. В. В сб. работ Лен. акуш.-гинеколог. об-ва за время войны и блокады. Л., 1943, 55—63.
- Борисова Т. П., Ларский Э. Г. Педиатрия, 1960, 8, 40—45.
- Боров В. И. Активность окситоциназы и холинэстераз в крови у беременных женщин и рожениц. Значение окситоцинового теста. Автореф. дисс. М., 1966.
- Братушик А. Я., Повжиткова М. С. Акуш. и гин., 1969, 9, 15—18.
- Бровкин Д. П. Эклампсия. М., 1948.
- Брусиловский А. И. Акуш. и гин., 1968, 9, 26—30.
- Бутомо В. Г. В кн.: Материалы к изучению участия центральной нервной системы в некоторых физиологических и патологических состояниях женской половой сферы. Л., 1955, 5—42.
- Бутомо В. Г., Повжитков В. А. Акуш. и гин., 1962, 4, 3—12.
- Букшпан Э. И. Глазное дно при нормальной и патологической беременности (токсикозах). Автореф. дисс. М., 1951.
- Валуева Г. В. Педиатр., акуш. и гин., 1967, 29, 2, 2, 38—40.
- Василевский В. М., Брусиловская А. Д., Бурмистрова Т. Д., Мартьянов Е. П. Тезисы совещ. по проблеме кортико-висцеральной физиологии и патологии. Л., 1953.
- Василейский С. С., Яблокова В. И. Бюлл. эксп. биол. и мед. 1964, 4, 52—54.
- Василейский С. С., Иванов И. П. Акуш. и гин., 1964, 1, 48—52.
- Вашилко С. А. Акуш. и гин., 1968, 10, 33—35.
- Вербицкая И. Б. Акуш. и гин., 1966, 3, 41—46.
- Векслер Д. Б. Акуш. и гин., 1967, 10, 51—55.
- Виленкина Г. Я., Шляхтина О. Н. Вопр. мед. химии, 1958, 4, 6, 425.
- Вишневская Л. Г., Иванов И. П. Акуш. и гин., 1967, 8, 30—35.
- Власов-Денисов В. Н. Двадцатилетний опыт лечения эклампсии. Автореф. дисс. М., 1954.
- Волкова И. Н. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1957, XIV, II, 8.
- Волкова И. Н., Кочнев О. С. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1960, 4.

- Волкова Л. С. Иммунобиологические взаимоотношения плода и материнского организма. Автореф. дисс. М., 1967.
- Волох-Исаева М. Н. Поздний токсикоз беременных. Ташкент, 1968.
- Вязов О. Е., Волкова Л. С. Вестн. АМН СССР, 1958, II, 30—41.
- Вязов О. Е. В кн.: 2-е совещ. эмбриологов СССР. М., 1957.
- Вязов О. Е. Иммунология эмбриогенеза. Москва, 1962.
- Гаврилова Н. И. Вопр. эксп. биол. и мед., 1952, 2, 83.
- Гармашева Н. Л. Труды I съезда акушеров-гинекологов РСФСР. М., 1961, 103—107.
- Геворкян С. М. Акуш. и гин., 1962, 4, 29—33.
- Геккер Э. Н., Литвак Б. И. Тезисы докл. 10-й научн. сессии Львовск. научно-иссл. ин-та охраны материнства и детства. Львов, 1956, 76—77.
- Гентер Г. Г. Учебник акушерства. Л., 1938.
- Георгиев И. В сб.: Симпозиум по соединительной ткани. М., 1960, 62.
- Георгиева М., Балтаджиева Д. Акуш. и гин., 1967, II, 45—47.
- Гиндин А. П., Форштер Х. К. В сб.: Гистохимические методы в нормальной и патологической морфологии. М., 1958, 205—213.
- Глазков Г. А., Петрова Н. Н., Дмитриева Н. А. Материалы научн. конф., посвящен. проблеме «Микроэлементы в медицине». Свердловск, 1965, 9—10.
- Гланц Р. М., Трегуб С. И. Акуш. и гин., 1969, 2, 14—18.
- Голицинская С. Т. В кн.: Значение медиаторов в регуляции физиологических функций. Материалы симпозиума, посвящ. 100-летию со дня рождения А. Ф. Самойлова. Казань, 1967, 71—73.
- Головачев Г. Д. Тезисы докл. выездной сессии по вопросам медицинской генетики 28—30 марта 1967 г. Л.—М., 1967, 34.
- Голубева Л. Я. Акуш. и гин., 1967, 2, 27—31.
- Горизонтов П. Д., Андреева Е. И. Акуш. и гин., 1948, 3, 8—11.
- Горячев В. В. Акуш. и гин., 1964, 2, 15—18.
- Горячев В. В. Акуш. и гин., 1965, 6, 129—130.
- Грабар П., Буртан П. Иммуноэлектрофоретический анализ. М., 1962.
- Гращенков Н. И. Гипоталамус, его роль в физиологии и патологии. М., 1964.
- Гребенников Е. П. Акуш. и гин., 1968, 10, 21—24.
- Григорьян М. С. Научн. труды ин-та физиол. АН Арм. ССР, т. I. Ереван, 1948, 175—179.
- Гридчик Л. П. Вопр. охр. мат. и дет., 1963, 8, 11, 71—75.
- Гришаев А. Ф. Акуш. и гин., 1953, 2, 43—45, 5, 78—83.
- Грищенко В. И., Ляшенко М. М. В сб.: Программа и доклады 4-й научн. конф. по разработке и внедрению новых методов исследования, диагностики и лечения в практику здравоохранения. Харьков, 1962, 27—29.
- Грищенко В. И. Акуш. и гин., 1963, 6, 43—48.
- Грищенко В. И. Поздний токсикоз беременных. Киев, 1968.
- Громаковская М. М. В кн.: Развитие и регуляция гисто-гематических барьеров. М., 1967, 86.
- Громова Е. А. Серотонин и его роль в организме. М., 1966.

- Гросблат Р. Ш. Акуш. и гин., 1965, 4, 48—61.
- Гусев А. И., Цветков В. С. Лаб. дело, 1961, 2, 43—45.
- Гутман Л. Б. Педиатр., акуш. і гін., 1962, 6, 52—55.
- Гущин И. С. Вопр. патологической физиологии инфекционного процесса. М., 1962, 149—155.
- Деранкова Е. Б. Дибазол в профилактике и лечении поздних токсикозов беременности. Л., 1961.
- Диденко Л. В. Акуш. и гин., 1969, 9, 25—28.
- Диордица А. Г. Электрокардиографические изменения у женщин в конце беременности, во время родов и после родов. Автореф. дисс. Кишинев, 1958.
- Долин А. О., Лысенко А. В., Фарбер Д. А. В кн.: Рефераты научн. работ объединен. научн. сессии Свердловск. ин-та охраны мат. и младенчества. Свердловск, 1958, 35.
- Дробеня Э. Ф. Акуш. и гин., 1955, 4, 22.
- Дроздова З. А. Труды 3-й научн. сессии ВММА. Л., 1950.
- Друкарев И. Л. Труды Лен. сан.-гиг. мед. ин-та, т. 18. Л., 1955, 33—43.
- Дубнов М. В. Физиологическое значение ацетилхолина плаценты. Автореф. дисс. Л., 1957.
- Дудина А. М. О морфологической и гистологической структуре плодных оболочек при нормальной и осложненной беременности. Автореф. дисс. Л., 1968.
- Дульцин Я. А. Труды Лен. сан.-гиг. мед. ин-та, т. 18. Л., 1955, 52—61.
- Егоров Б. А. Гинек и акуш., 1935, 4, 17—22.
- Елисеев В. Г. Соединительная ткань. М., 1961.
- Ерзин М. А. Сб. матер. к патофизиол. аллергических реакций. Казань, 1947, 41—63.
- Желоговцева И. Н. Акуш. и гин., 1968, 3, 39—43.
- Жукова О. С. Педиатр., акуш. і гінек., 1967, 29, 5, 50—51.
- Жученко П. Г. Влияние иммунобиологического фактора на течение беременности. Автореф. дисс. Львов, 1968.
- Зайкольниковая И. В., Коган Е. А., Сотникова Л. Г., Шилова Л. Ф. Вопр. охр. мат. и дет., 1966, 5, 58—61.
- Зайчик Р. З. Акуш. и гин., 1965, 2, 30—32.
- Закиров И. З. Мед. журн. Узбекистана, 1959, 3, 21.
- Здоровский П. Ф. Вестн. АМН СССР, 1961, 4, 9—19.
- Золотникова Г. П., Крживокольский В. А. ЖМЭИ, 1964, 12, 71—74.
- Зотова А. М. К вопросу об иммунологической реактивности при поздних токсикозах беременности. Автореф. дисс. Куйбышев, 1965.
- Зубович В. К. Акуш. и гин., 1963, 5, 44—47.
- Зубченко Ж. Т. Педиатр., акуш. і гін., 1967, 6, 35—37.
- Иванов И. П. Поздний токсикоз беременных (вопросы патогенеза, терапии и антенатальной охраны плода). Автореф. дисс. М., 1969.
- Иванов В. А., Фель В. Я., Оленев Ю. М. Цитология, 1969, 10, 1306—1312.
- Иоффе В. И. Вестн. АМН СССР, 1963, II, 3.
- Иоффе В. И. Клиническая и эпидемиологическая иммунология. Л., 1968.

- Ислентьев И. М. Акуш. и гин., 1966, 3, 36—41.
- Исхаков А. И. Изучение видовой, органной и стадийной специфичности тканей зародыша человека. Автореф. дисс. М., 1965.
- Ишимова Л. М., Нгуен-Нанг-Ан. В сб.: Вопросы патологической физиологии инфекционного процесса. М., 1962, 94—103.
- Ишимова Л. М., Бородин Ю. П. Сов. мед., 1963, 7, 27.
- Канцеров И. Х. О влиянии сывороточных и бактериальных антигенов на высшую нервную деятельность животных при различных иммунологических состояниях. Автореф. дисс. Казань, 1956.
- Капланский С. Я. Вопр. пит., 1953, XII, I, 5.
- Карпушин В. П. Педиатр. акуш. і гин., 1969, 31, I, 35—38.
- Касабьян С. С. Акуш. и гин., 1966, 2, 12—13.
- Кассиль Г. Н., Вайсфальд И. Л. Патофизиол. и exper. тер., 1959, 3, 16.
- Кватер Е. И., Каганович И. И. Акуш. и гин., 1947, 4, 7—23.
- Кветков В. П. Белковая картина крови при экспериментальном аллергическом гепатите. Автореф. дисс. Новосибирск, 1963.
- Кейлин С. Л., Субботин М. Я., Лейтан В. И., Черемных Л. Н. Акуш. и гин., 1958, 5, 65—68.
- Кеммерер Г. Аллергические диатезы и аллергические заболевания. Пер. с нем. М., 1936.
- Кеткин А. Т. Акуш. и гин., 1969, 1, 22—27.
- Кибяков А. В., Узбеков А. А. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1950, 29, 3, 202.
- Кибяков А. В. В кн.: Значение медиаторов в регуляции физиологических функций. Матер. симп., посвященные 100-летию со дня рожд. А. Ф. Самойлова. Казань, 1967, 111—113.
- Кисин С. В. Акуш. и гин., 1950, 4, 44.
- Климец И. И. Вопр. охр. мат. и дет., 1967, 8, 59—63; 63—69.
- Кобозева Н. В. В кн.: Токсикозы беременности. М., 1954, 19—28.
- Кобозева Н. В. Применение брома и кофеина в комплексном дифференцированном лечении токсикоза второй половины беременности. Автореф. дисс., Л., 1958.
- Коган А. Х. Акуш. и гин., 1951, 4, 17—23.
- Коган А. А., Беглова Э. К., Емцова Э. В. Акуш. и гин., 1968, 5, 37—40.
- Козлов В. К. Роль вегетативной нервной системы в механизме апафилактических реакций. Автореф. дисс. М., 1968.
- Кожевников В. Н. Материалы научн. конф., посвящ. проблеме «Микроэлементы в медицине». Ивано-Франковск, 1965, 8—9.
- Колпакова Л. Л. Акуш. и гин., 1965, 1, 130—133.
- Коломейчук Л. В. Акуш. и гин., 1964, 5, 69—72.
- Конюхов Б. В. Успехи совр. биол., 1958, 45, 1, 97—113.
- Книш Л. В. Педиатр., акуш. і гин., 1966, 2, 51—55.
- Корнилова А. И., Кратинова Е. Р. Тезисы докл. отчетной научн. сессии ин-та акушерства и гинекологии. Л., 1956, 18—19.
- Корнилова А. И., Кратинова Е. Р. В сб. научн. работ, посвящ. 40-летию Великой Октябрьской социалистической революции НИИ охраны материнства и детства им. Н. К. Крупской. Харьков, 1957, 7.

- Корнилова А. И. В кн.: Вопросы акушерства и гинекологии. Сб. трудов Укр. научно-исслед. ин-та ОХМД им. Н. К. Крупской. Харьков, 1959, 17—18.
- Королева А. М. Акуш. и гин., 1957, 5, 89.
- Косьяков П. Н. Иммунология изоантигенов и изоантител. М., 1965.
- Котасек А. Акуш. и гин., 1962, 5, 13—22.
- Котик Н. В. Педиатрия, акуш. и гин., 1963, 5, 59—62.
- Кошкина С. И. Акуш. и гин., 1961, 2, 16—19.
- Кравцова Г. Б. Акуш. и гин., 1966, 9, 31—34.
- Красильникова А. Я., Бочков В. И. Акуш. и гин., 1966, 11, 6.
- Крайчик В. Р. Труды Лен. сан.-гиг. мед. ин-та, т. 18. Л., 1955, 92—97.
- Кричевская Е. И., Диш Т. Н. В кн.: Развитие и регуляция гистогематических барьеров. М., 1967, 152—158.
- Круглов Е. И. Материалы 45-й науч. сессии Астраханск. мед. ин-та. Астрахань, 1963, 40—42.
- Круглов Е. Н. Содержание общего белка и белковых фракций сыворотки крови при нормально протекающей беременности и поздних токсикозах. Автореф. дисс. Астрахань, 1966.
- Кудряшов Б. А., Моргунова В. П., Краевская И. С. Акуш. и гин., 1937, 4.
- Кузнецова В. И. Педиатр., акуш. и гин., 1966, 5, 35—38.
- Кузнецова Н. И. Свойства органоспецифических антигенов человека. Автореф. дисс. М., 1954.
- Кулагина Е. И. Труды Куйбышевск. мед. ин-та, 1962, 21, 170.
- Лазарев П. П. Журн. акуш. и жен. бол., 1932, 43, 5—6, 20—26.
- Лазовский И. Материалы конф. по физиологии, биохимии, фармакологии и клиническому применению гепарина. М., 1965, 53—54.
- Лаптыева Е. Д. Материалы научн. конф. Таджикск. мед. ин-та. Душанбе, 1966, 62—63.
- Лебедев А. А., Месик Р. Е. Акуш. и гин., 1936, 1, 59—67.
- Левинсон Л. Л. Акуш. и гин., 1959, 5, 8—15.
- Лернер Е. Л., Эйдельман М. М. Акуш. и гин., 1966, 4, 47—52.
- Линева О. И. Роль «аутоаллергического» компонента в патогенезе поздних токсикозов беременных. Автореф. дисс. Казань, 1968.
- Литвин Г. Бюлл. Польск. акад. наук, 1956, IV, 6, 245—249.
- Лобановская Л. И., Дразнин М. М., Журова М. В. В кн.: Зобная болезнь. Киев, 1956, 144.
- Лотис В. М. и др. Тезисы докл. 1-го съезда акушеров-гинекологов РСФСР. Л., 1960, 31.
- Луцюз И. Б. В сб. трудов Курск. мед. ин-та, т. 19. Курск, 1965, 26.
- Маилова О. Д. В кн.: 3-я межреспубл. конф. акушеров и гинекологов Азербайджана, Армении и Грузии. Ереван, 1959, 52—53.
- Максимов Г. П. Педиатр., акуш. и гин., 1967, 29, 2, 35—38.
- Малевиц К. И., Ракуть В. С. Педиатр., акуш. и гин., 1963, 5, 43—44.
- Малихина Р. И., Артамонов В. С., Максимов Г. П., Хомак А. О. Педиатр., акуш. и гин., 1965, 2, 36—39.

- Мама тавришвили И. Д. Соотношение антигенов и антител крови матери при нормальной и патологической беременности. Автореф. дисс., Л., 1970.
- Мандельштам А. Э., Каплун Э. М. Токсикозы беременности и гормоны. Харьков, 1935.
- Мартьянова Н. В. Акуш. и гин., 1940, 9, 16—21.
- Массино И. А. В кн.: Труды Всесоюз. конф. патофизиол., Казань, 1950.
- Матлина Э. Ш. В сб.: Исследования функционального состояния коры надпочечников и симпат-адреналовой системы в клинике и эксперименте. М., 1963, 142—148.
- Матысяк В. Г., Бирман А. Г. Цит. по М. А. Петрову-Маслакову, 1955.
- Медуницин В. И. Вестн. АМН СССР, 1963, 4, 31—38.
- Медуницин Н. В. В сб. работ под ред. А. Д. Адо: Вопросы патологической физиологии инфекционного процесса. М., 1962, 231.
- Меньшиков В. В. Гуморальные механизмы регуляции и их состояние (на примере биогенных аминов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями). Автореф. дисс. М., 1965.
- Мелик-Меграбов А. М. В сб. докл. VI съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. М., 1937, 764.
- Меликумов К. М. Некоторые особенности течения поздних токсикозов беременных в условиях Узбекской ССР. Автореф. дисс. Самарканд, 1967.
- Мильченко И. Т., Манойлова О. С. Кислотно-щелочное равновесие при различных физиологических и патологических состояниях женской половой сферы и у почечных больных. Куйбышев, 1956, 298.
- Минебаев М. М. Динамика изменений белковых, глико- и липопротеиновых фракций и некоторых других биохимических показателей лимфы и крови при аутосенсбилизации в эксперименте. Автореф. дисс. Казань, 1966.
- Мироненко А. П. Диагностическое значение изменений окислительно-восстановительной способности сыворотки крови, дифениламиновой пробы и гиалуронидазной активности при токсикозах II половины беременности. Автореф. дисс. Запорожье, 1965.
- Михайлова Н. П., Зефирова Н. П., Панкратова К. В. Акуш. и гин., 1963, 3, 77.
- Михельсон М. Я. Успехи совр. биол., 1948, 25, 3, 321—344.
- Мошарев В. А., Фенина Е. П. Акуш. и гин., 1967, 8, 49—54.
- Мошарев В. А. Акуш. и гин., 1968, 3, 7—12.
- Мужнай Д. Акуш. и гин., 1963, 5, 26.
- Мужнай Д. Антигенный состав плаценты человека. Автореф. дисс., М., 1963.
- Мусабеилл У. Х. Докл. АН Азербайдж. ССР, 1953, 9, 12, 743—749.
- Наседкин А. В. В сб.: Исследования функционального состояния коры надпочечников и симпат-адреналовой системы в клинике и эксперименте. М., 1963, 159.
- Нейфах С. Л. Тезисы докл. выезд. сессии по вопр. мед. генетики. Л. — М., 1967, 33.

- Немцова О. Л., Морачевская Е. В., Андреева Е. И. Журн. высш. нервн. деят., 1958, 8, 2, 234.
- Непсонова Г. К. Акуш. и гин., 1967, 2, 22—27.
- Николаев А. П., Беккерман И. Я. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1940, 10, 4, 290—292.
- Николаев А. П. Нервно-гуморальные факторы в регуляции родовой деятельности. Сталино, 1940.
- Николаев А. П. Труды республ. научно-практ. конф. акушеров-гинекологов Украины. Киев, 1958, 29—48.
- Ник у л и н П. П. Влияние психопрофилактического обезболивания на содержание в крови адреналина и ацетилхолина. Автореф. дисс. Кишинев, 1956.
- Никончик О. К., Скугаревская З. И. Организация акушерско-гинекологической помощи в СССР. М., 1956.
- Ниязова С. М. Акуш. и гин., 1963, 5, 38.
- Новиков Ю. И. Некоторые особенности сосудисто-рефлекторных реакций у беременных женщин. Автореф. дисс. Л., 1955.
- Новиков Ю. И. Характеристика биоэлектрической активности коры головного мозга и тонуса периферических сосудов у женщины при нормальной беременности и поздних токсикозах. Автореф. дисс. Л., 1970.
- Новикова З. В. Акуш. и гин., 1967, 2, 50—54.
- Новицкий А. С., Шинкарева Л. Ф. В кн.: Некоторые вопросы охраны материнства и детства. Научн. записки Ужгородск. гос. ун-та, т. XIV. Ужгород, 1961, 123—126.
- Ноздрачев А. Д. Успехи совр. биол., 1962, 54, 2 (5), 129.
- Овади Т. И. Акуш. и гин., 1968, 12, 57—61.
- Орлова Т. П. Акуш. и гин., 1947, 5, 49—53.
- Орлова К. И. Тезисы докл. I съезда акушеров-гинекологов РСФСР. Л., 1960, 157—158.
- Орлова К. И., Смирнова М. Г. Акуш. и гин., 1961, 6, 43.
- Осякина-Рождественская А. И., Буслова Д. Л. Труды Леи. сан.-гиг. мед. ин-та, т. 18. Л., 1955, 44—51.
- Павлова Т. Д. Акуш. и гин., 1962, 5, 28—34.
- Павлова Е. С. Акуш. и гин., 1938, 6, 12—13.
- Павлова Л. С. Эклампсия в клиническом отношении. Дисс. М., 1948.
- Падегимас В., Вайчовенас В. А. Тезисы докл. научн. конф., посвящ. вопросам аллергии, Каунас, 1962, 34—36.
- Панова Н. Н. Холинэргические реакции при перенашивании и недонашивании беременности (материалы к изучению вопроса о нейро-гуморальных факторах родовой деятельности). Автореф. дисс. Харьков, 1955.
- Пасхина Т. С. Вопр. мед. химии, 1960, 6, 5, 447—458.
- Пахмурная Н. Н. Акуш. и гин., 1966, 7, 8—12.
- Персианинов Л. С. Вопр. эксп. биол. и мед., 1951, 1, 84.
- Персианинов Л. С. Акуш. и гин., 1957, 5, 93—99.
- Петров-Маслаков М. А. Акуш. и гин., 1948, 3, 1952, 3, 23—26.
- Петров-Маслаков М. А. В сб.: Поздние токсикозы беременности. Л. — М., 1955, 6.

- Петров-Маслаков М. А. Труды I-го съезда акушеров-гинекологов РСФСР. Л., 1960, 27.
- Петров-Маслаков М. А. Акуш. и гин., 1961, 2, 9—16.
- Петров-Маслаков М. А. Сов. мед., 1962, 3, 8.
- Петров-Маслаков М. А. Акуш. и гин., 1964, 6, 4—9.
- Петров-Маслаков М. А. Вопр. охр. мат. и дет., 1967, 8, 53.
- Петров-Маслаков М. А. и Волков Ю. Л. Акуш. и гин., 1967, 5, 14—17.
- Петров-Маслаков М. А., Репина М. А. Беременность и свертывающая система крови Л., 1968.
- Петченко А. И. Физиология и патология сократительной способности матки. Л., 1948.
- Петченко А. И. Акушерство. Киев, 1954.
- Пийпер Х. Ю. Здравоохр. Сов. Эстонии, 1954, 1, 66.
- Пинкус С. Ш. Акуш. и гин., 1961, 3, 20—23.
- Планельес Х. Х., Попененкова З. А. Серотонин и его значение в инфекционной патологии. М., 1965.
- Погорелова Т. Н. Акуш. и гин., 1968, 9, 23—25.
- Подольская И. Ю. Содержание 17-оксикортикостероидов в крови и в моче, при беременности, в родах и послеродовом периоде. Автореф. дисс. Л., 1965.
- Поликар А., Колле А. Физиология нормальной и патологической соединительной ткани. Новосибирск, 1966.
- Пономарева Т. Ф., Коломейчук Л. В. Вопр. мед. химии, 1964, 5, 466.
- Порай-Кошиц К. В. Акуш. и гин., 1965, 1, 50—55.
- Порембский В. К. В сб. работ Лен. об-ва акушеров-гинекологов. Л., 1943.
- Прокофьева-Бельговская А. А. В сб.: Вопросы цитологии и общ. физиологии. М., 1960, 215.
- Прокофьева-Бельговская А. А., Богданов Ю. Ф. Журн. Всесоюзн. об-ва им. Менделеева, 1963, 8, 1, 33.
- Пророкова В. К. Беременность и роды при гипотонии и ее значение при некоторых формах акушерской патологии. Автореф. дисс. Л., 1968.
- Пулатова М. Т. Материалы научн. конф. Таджикск. мед. ин-та. Душанбе, 1966, 95—96.
- Раевская Н. Т. Мед. журн. Узбекистана, 1963, 3, 3—8.
- Рапопорт С. Я., Рапопорт Я. Л., Зубкова С. Р., Гецова В. М., Щорс Н. В. В кн.: Развитие и регуляция гисто-гематических барьеров. М., 1967, 141—151.
- Расули З. М. Акуш. и гин., 1963, 4, 63—66.
- Рашап Б. Я. Труды Укр. психоневрологического ин-та, т. XXV (73). Киев, 1949, 17.
- Репина М. А. Состояние системы свертывания крови у беременных и рожениц. Автореф. дисс. Л., 1963.
- Ровнова З. И. Органоспецифические антигены человека. Автореф. дисс. М., 1952.

- Розентул Э. Б. Содержание щелочной фосфатазы крови у беременных, рожениц, родильниц и новорожденных в условиях Мурманского р-на Заполярья. Автореф. дисс. М., 1965.
- Росин Я. А. Материалы симпозиума, посвящ. 100-летию со дня рождения А. Ф. Самойлова. Казань, 1967, 172—172.
- Рыбалко Е. Л. Акуш. и гин., 1963, 5, 32.
- Рыбкина Н. Ф. Акуш. и гин., 1956, 6, 46—48; 1965, 1, 28—34.
- Рыкунов Е. И. Акуш. и гин., 1960, 6, 19—23.
- Рудзит К. К. Гепариноциты. Рига, 1959.
- Сабельникова Ш. И. Акуш. и гин., 1967, 9, 41—44.
- Савельева З. Д., Книпст И. Н. Труды ин-та акушерства и гинекологии АМН СССР, т. I. М., 1948, 50—55.
- Савшинская А. В. Труды Лен. сан-гиг. мед. ин-та, т. 18. Л., 1955, 27—32.
- Садыков Б. Г., Игнатьева Д. П. Труды научн. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения В. С. Груздева. Казань, 1966, 232—235.
- Салганник Г. М. Акуш. и гин., 1950, 3, 21—23.
- Саттон Г. Е. V междунар. биохим. конгресс, т. 2. М., 1961, 289.
- Сахарова Р. Ф., Галаев Ю. В., Жаркин А. Ф. Труды научн. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения В. С. Груздева. Казань, 1966, 250—254.
- Саядян Б. Г. Изв. АН Арм. ССР, 1960, XIII, 1, 63—71.
- Сафразбян Р. Р. В кн.: Руководство по фармакологии, т. I. М., 1961, 431.
- Селицкий С. А. Эклампсия в клиническом отношении. М., 1926.
- Серебров А. И. Акуш. и гин., 1937, 1, 64.
- Скробанский К. К. Журн. акуш. и жен. бол., 1910, 1, 73.
- Скробанский К. К. В сб. работ членов Лен. акуш.-гинеколог. об-ва за время войны и блокады. Л., 1943, 1—5.
- Скугаревский А. Ф. Здравоохранение Белоруссии, 1962, 6, 45—48.
- Смирнова Л. Г., Чулкова З. С., Желоховцева И. Н. Вopr. мед. химии, 1957, 3, 1, 49.
- Слуцкий Л. И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л., 1969.
- Сорокина М. И., Черняков В. Л., Верховский Б. Д. Акуш. и гин., 1966, 7, 13—18.
- Сотникова Л. Г. Казанск. мед. журн., 1959, 6, 79—81.
- Сотникова Л. Г. Материалы юбил. научн. конф. КГМИ, т. XIV. Казань, 1964, 549—550.
- Сотникова Л. Г. Казанск. мед. журн., 1964, 3, 62—63.
- Сотникова Л. Г. Юбил. сб. научн. конф., посвящ. столетию со дня рождения В. С. Груздева. Казань, 1966, 236—239; 245—247.
- Сотникова Л. Г. Сов. мед., 1966, 1, 64—67.
- Сотникова Л. Г. Лаб. дело, 1967, 8, 476—477.
- Сотникова Л. Г. Акуш. и гин., 1967, 8, 45—49.
- Сотникова Л. Г. В сб.: Нейрогуморальная регуляция в норме и патологии. Казань, 1967, 272—274.
- Сотникова Л. Г. Казанск. мед. журн., 1967, 4, 65—66.
- Сотникова Л. Г. Вopr. охр. мат. и дет., 1968, 6, 57—60.

- Сотникова Л. Г. В сб.: Проблемы клинической и теоретической медицины. Казань, 1967, 332—334.
- Сотникова Л. Г. Акуш. и гин., 1968, 3, 12—15; 10, 14—17.
- Сотникова Л. Г. Казанск. мед. журн., 1968, 1, 44—45; 4, 56—57.
- Старцева Л. Н. Труды расшир. пленума Всероссийского правления научного мед. об-ва акушеров-гинекологов. М., 1969, 29—42.
- Стольников Я. Я. Арх. клин. внутр. бол., 1880, 6, 306—308.
- Стоцик Н. Л., Орлова Т. И. Поздний токсикоз беременных. М., 1952.
- Субботин М. Я. Труды Новосибирск. мед. ин-та, т. 33. Новосибирск, 1959, 3.
- Супоницкая Ф. М. В кн.: Проблемы реактивности и шока. М., 1952, 283—287.
- Тарадайко Ю. В. К вопросу о содержании меди в крови матери и плода и тканях последа при физиологической беременности. Автореф. дисс. Минск, 1964.
- Татаринов Ю. С., Афанасьев А. В. Материалы 46-й научн. сессии Астраханск. мед. ин-та. Астрахань, 1963, 37.
- Татаринов Ю. С., Масюкевич В. Н., Меснянкина Н. В., Парфенова Л. Ф. Акуш. и гин., 1967, 8, 20—22.
- Тимескова Г. В. Акуш. и гин., 1958, 4.
- Тимошенко Л. В. Слабость родовой деятельности. Киев, 1965.
- Тимошенко Л. В., Тарановский К. Л. Акуш. и гин., 1969, 9, 19—21.
- Титаев А. А., Ларский Э. Г. Лаб. дело, 1959, 3, 25—31.
- Густановский А. А., Баранова Ф. С. Вопр. ревм., 1964, 3, 20—25.
- Тютин Е. М. Акуш. и гин., 1968, 7, 26—29.
- Украинцева Е. Ф. Труды Куйбышевск. мед. ин-та, т. XIV. Куйбышев, 1960, 123—130.
- Улезко-Строганова К. П. Журн. акуш. и жен. бол., 1900, 14, 5, 636.
- Улезко-Строганова К. П. Журн. акуш. и гин., 1935, 46, 5, 332.
- Ундрицев М. И. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1939, 7.
- Успенская В. Д. Электрофорез на крахмальном блоке. Метод. руководство. М., 1959.
- Файермарк С. Е. Метаболизм гормонов полового цикла у женщин. Автореф. дисс. М., 1946.
- Фарбер Н. А., Брагинский Д. М., Заманская Э. М., Церцавадзе Г. Г. Акуш. и гин., 1966, 9, 25—30.
- Февралева Г. В. Казанск. мед. журн., 1962, 6, 45.
- Фой А. М. Тез. докл. I съезда акушеров и гинекологов РСФСР. Л., 1960.
- Фонталин Л. Н. Иммунологическая реактивность лимфоидных органов и клеток. Л., 1967.
- Фрейдлин И. И. Некоторые вопросы применения пентамина в акушерской практике. Автореф. дисс. Казань, 1967.
- Хамитов Х. С. О взаимоотношениях между поджелудочной железой и холинэргической системой животного организма. Автореф. дисс. Казань, 1965.
- Хорева З. Л. Акуш. и гин., 1969, 9, 10—12.

- Хрущев Н. Г. Функциональная цитохимия рыхлой соединительной ткани. Изд. Наука, М., 1969.
- Цинберг Е. Д. Некоторые патофизиологические исследования экспериментальной аутосенсibilизации к антигенам кишечных тканей. Автореф. дисс. Казань, 1965.
- Цукерман Г. Я. Материалы XVIII научн. сессии. Сб. автореф. Сталинград, 1958, 69—70.
- Черкасова Л. С., Мережинский М. Ф. Обмен жиров и липидов. Минск, 1961.
- Чернов В. М., Мазаев П. Н., Кудрявина Н. А. Акуш. и гин., 1947, 1.
- Чернов Г. А., Липац А. А. Пат. физиол. и экспер. тер., 1962, 6, 80—82.
- Чеботарев Д. Ф. Гипертензивный синдром беременных. Киев, 1956.
- Чериков Р. З., Земцова О. М. ЖМЭИ, 1932, 9, 64.
- Чиладзе З. А. В кн.: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. М., 1957, 293.
- Чирковская К. С. Акуш. и гин., 1963, 5, 42.
- Шапранова Э. Д. Состояние лабильных глобулинов и других белков сыворотки крови при нормальной беременности и поздних токсикозах. Автореф. дисс. Красноярск, 1966.
- Шаров И. И. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1963, 8, 64.
- Шевченко Г. М. Акуш. и гин., 1964, 1, 54—59; 1968, 5, 40—44.
- Шмерлинг Ж. Г., Успенская В. Д. Биохимия, 1955, 20, 1, 31—41.
- Шполянскй Г. М. В сб. работ Лен. акуш.-гинеколог. об-ва за время войны и блокады. Л., 1943, 31—46.
- Штейнгауэр В. В. Вопр. охр. мат. и дет., 1965, 10, 9, 57—61.
- Штерцль Я. Успехи совр. биол., 1961, т. 51, 3, 337—351.
- Шуб Р. Л. Витамины при беременности и лактации. Л., 1940.
- Шуб Р. Л. Значение витаминов и нитрофуранов в акушерстве и гинекологии. Рига, 1961.
- Шуб Р. Л. и Смилшкалне. В кн.: Ученые зап. Тартуск. гос. ун-та, труды по медицине, 1964, вып. 147, 20—24.
- Шуев Б. В. Акуш. и гин., 1966, 7, 43—47.
- Эйдельман М. М., Лернер Е. Л. В сб.: Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов. М., 1965, 43.
- Эскин И. А., Щедрина Р. Н. ДАН СССР, 1964, 159, 3, 693.
- Юрьева Е. М., Лейман В. И., Баланчук В. К. Акуш. и гин., 1964, 5, 57—61.
- Яковлев И. И. Избранные отделы патологического акушерства. Л., 1940, 225—280.
- Ялвисте Х. И. О сдвигах белков сыворотки крови беременных в связи с диетой, в частности при токсикозах беременности (клинико-лабораторные исследования). Автореф. дисс. Тарту, 1958.
- Ялвисте Х. И. Тартуск. универс., Ученые записки, 1964, 147, 45—54.
- Abrahams V. P., Pickford M. Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1956, 11, 35—43.
- Agüero O., Torres J. I., Aure M. Rev. ostet. ginec., Venez., 1966, 26, 3, 505—520.

- Afonso J. F., Farnham N. G. *Am. J. Obstet. a. Gynec.*, 1962, 84, 2, 199.
- Afonso J. F., De Alvarez R. R., Farnham N. G., Thompson J. E., Wiederkehr B. *Am. J. Obstet. a. Gynec.*, 1964, 89, 2, 204—214.
- Ahlmark A. *Acta physiol. Scand.*, 1944, 9, 28.
- Aicardi Excerpta Medica Sec. X. *Obstet. a Gynec.*, 1951, 6.
- Allen E. L., Miller E. C. *N. S. med. J.*, 1967, 28, 10, 417—429.
- Alexander B. a. oth. *New Engl. J. Med.*, 1956, 254, 8, 358—363.
- Allison A., Blumberg B. *Lancet*, 1961, March 25, 634.
- Alvarez R. R., Afonso J. F. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964, 88, 6, 774—787.
- Aly F. W. *Biochem. Ztschr.*, 1954, Bd. 325, 505—514.
- Ammon R., Voss G. *Pflüg. Arch. Physiol.*, 1935, 235, 393—400.
- Amos D. B., Zumpet M., Armstrong P. *Transplantation*, 1963, 1, 270—283.
- Anderson J. M., Benirschke K. *Brit. med. J.*, 1964, 1, 1534.
- Anderson J. M. *Nature (London)*, 1965, 206, 4986, 786—787.
- Anderson W. R., McKay D. G. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1966, 95, 8, 1134—1148.
- Andria M. *Minerva gynec.*, 1965, 17, 16, 802—812.
- Anrep G. B., Barsoum G. S., Ibrahim A. J. *Physiol.*, 1947, 106, 379—393.
- Armstrong M. D., Yates K. N. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964, 88, 3, 381—390.
- Artner J., Hofbauer R. Z. *Geburtsh. Gynäk.*, 1964, 163, 1, 1—21.
- Artner J., Golob E. *Geburtsch. u. Frauenheilk.*, 1964, 24, 4, 325—333.
- Asboe-Hansen G. *Connective Tissue in Health and Disease*. Munksgaard, Copenhagen, 1954.
- Askonas B. A., White R. G. *Brit. J. exp. Path.*, 1956, 37, 1, 61—74.
- Asherson G. L. *Austr. ann. Med.*, 1960, 9, 1, 57—63.
- Aström A., Samelius U. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, 1957, 12, 410—414.
- O'Avossa T. *Riv. Obstet., Ginek. prat.*, 1965, 47, 5, 504—511.
- Awasthi P., Srivastava S. N., Goel S. J. *Obstet. Gynaec. India*, 1968, 18, 1, 42—45.
- Axelrod J. J. *Pharmacol. exp. ther.*, 1962, 138, 1, 28—33.
- Azar H. A., Snyder R. W., Williams J. *Fed. Proc.*, 1963, 22, 2, part. 1, 600.
- Baird D. T., Gasson P. W., Doig A. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1966, 95, 5, 597—603.
- Bayer H. Z. *Geburtsh. Gynäk.*, 1966, 165, 2, 155—165.
- Balak K. *Prakt. Lek. (Praha)*, 1963, 19, 724—727.
- Balak K. *Zbl. Gynäk.*, 1965, 87, 38, 1288—1299.
- Bardawil W. A., Mitchell G. M., McKlogh R. P., Marchant D. J. *Am. J. Obstet. a. Gynec.*, 1962, 84, 1283.
- Barnicot N. A. *Haptoglobins and transferrins. Genetical variation in human population*. Oxford-i-N. Y., 1961, 41—61.
- Barr G. C., Butler J. A. V. *Nature*, 1963, 21/IX, 199, 4899, 1170.

- Bartholomew E. D. *Am. J. Obstet. a. Gynec.*, 1957, 74, 1, 64—84.
- Bartin P. et al. *Rev. franc. et clin. biol.*, 1957, 2, 161—177.
- Baschieri L. et al. *Folia endocr. (Roma)*, 1959, 12, 325.
- Bawor F. *Ginek. polska*, 1968, 39, 6, 641—644.
- Belavol G. S. A. *Milit. Med.*, 1962, 127, 3, 236.
- Bergherde de Bacalao E., Kaunitz H., Joseph J., Mc Kay D. G. *Obstet. a. Gynec.*, 1964, 24, 6, 909—913.
- Benetato Gr. et al. *Fisiol. Norm. a. Patol.*, 1960, 6, 1, 23—24.
- Beiser S. M. B. T., Erlander, Agate F. J., Liebermann S. *Science*, 1959, 129, 564.
- Benda R. *Zbl. Gynäk.*, 1927, 642.
- Beller F. K. *Dtsch. med. Wschr.*, 1957, 23, 912—918.
- Berger M., Cavanagh D. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 87, 3, 293—305.
- Bethell F. H. et al. *Ann. Intern. Med.*, 1939, 13, 91.
- Bhattacharya B. K., Lewis G. P. *Brit. J. Pharmacol.*, 1956, 11, 411—416.
- Bhose L. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964, 89, 7, 898—902.
- Bickenbach W., Krönning F. Z. *Menschl. Vererb. in d. Konst. Lehre*, 1939, 23, 113—125.
- Bieniarz J. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1959, 78, 385—398.
- Björnesjö K. B. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1955, 7, 153.
- Bjuro T., Lindberg S., Westling H. *Acta Obstet. et gynec. Scand.*, 1961, 40, 152—173.
- Blekta M., Misinger I., Petrsek J. *Csl. Gynek.*, 1965, 30/44, 8, 620—624.
- Blumberg A. S. *Nature*, 1962, 194, 4829, 656—658.
- Böckler H., Hengst W., Rosenthal-Wisskirchen E. Z. *Geburtsh. Gynäk.*, 1967, 167, 1, 76—89.
- Bodman J. *Clin. Chim. Acta*, 1959, 4, 103.
- Bogdansky D., Weissbach H., Udenfriend S. *J. Pharm. a. exp. ther.*, 1958, 122, 2, 182—194.
- Böhm P. *Dtsch. Z. Verdauungs. u. Stoffw.*, 1959, 19, 3, 129—141; 4—5, 147—203.
- Bohr D. F., Brodies D. C., Chen D. H. *Circulation*, 1958, 17, 4(2), 746—749.
- Bonilla F. *Rev. esp. Obstet. Gynec.*, 1965, 24, 144, 401—414.
- Boreus L. A., Charkavarty V. *Experientia*, 1960, 16, 5, 192.
- Borsook H. *Physiol. Rev.*, 1950, 30/21, 206.
- Bottiglioni F., Tirelli R. *Minerva gynec.*, 1966, 18, 11, 643—667.
- Bouvdijk J. K., Bostiance M. A. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1954, 68, 151—158.
- Braun R., Stern S. *Am. J. Physiol.*, 1961, 201, 2, 369—371.
- Brewer T. H. *Metabolic Toxemia of late Pregnancy. A disease of Malnutrition*. Springfield, Illinois, 1966.
- Brocklehurst W. E. In: *Ciba Found. Sympos. on Histamine*. Boston, 1956, 175—179.
- Brody S., Spetz S. *Acta obstet. gynec. Scand.*, 1967, 46, 2, 138—150.

- Brodie B. B., Shore P. A. In: *Hormones, Brain Function and Behavior*. N. Y. 1957.
- Browne F. J. In: F. J. Browne. *Antenatal and postnatal care*. London, 1964.
- Bruchac D., Skalicky E., Vierik K. *Csl. Gynek.*, 1963, 8, 556—560.
- Brundin J., Engström L. *Obstet. a. Gynec.*, 1961, 17, 99—102.
- Bruune E. K., Letman H. *Acta allergol.*, 1961, 16, 261—265.
- Bryans C. J., Southerland W. L., Zuspan F. P. *Obstet. a. Gynec.*, 1963, 21, 6, 701—707.
- Brzezinski A., Blomberg V., Braun K. J. *Lab. clin. Med.*, 1952, 39, 1.
- Brzoso W., Nowoslawski A., Bisarski T. *Ginek. polska*, 1965, 36, 2, 121—130.
- Bunag R. D., Walaszek E. J. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1963, 143, 108—118.
- Buri R. L., Leake N. H., Dannenburg W. N. *Obstet. Gynec.*, 1966, 28, 6, 836—841.
- Burnet F. M. *The clonal selection theory of acquired immunity*. Cambridge, 1959.
- Bunny W. E. Jr. In: *The metabolism of the catecholamines (Clinical implication). Combined clinical. Stoff Conference of the National Institute of Health. Ann. Intern. Med.*, 1962, 56, 977.
- Burthiault R., Site J., Bethoux R., Durand P. M. *Synec. et Obstet.*, 1965, 64, 4, 495—509.
- Buzanowski L., Shojnowska I., Myszkowski L., Sadowski I. *Gynek. polska*, 1965, 36, 4, 379—383.
- Campagnoli C., Massobrio M., Capra A., Sismondi P. *Minerva ginec.*, 1967, 19, 23, 1149—1158.
- Campobasso M., Pontrelli V. C., Longo M. *Clin. gynec. (Catania)*, 1966, 8, 4, 351—358.
- Capkova A., Vedra B. *Csl. Gynek.*, 1965, 30, 44, 4, 286—290.
- Cargollo E. K. *Rev. Clin. Espan.*, 1958, LXXI, 399.
- Carlsson A. *Pharmacol. Rev.*, 1959, 11, 2, 2, 300—304.
- Carol W., Bonow A. *Zbl. Gynäk.*, 1965, 87, 13, 426—441.
- Carter F. B., Cherny W. B., Crenshaw C. *Obstet. Gynec.*, 1962, 84, 913.
- Castian J. C. R. *Soc. Biol.*, 1958, 152, 1268.
- Castern O., Laakso J. *Ann. Chir. Gynaec. Fenn.*, 1965, 54, 4, 443—447.
- Gekanski A. *Gynek. polska*, 1964, 35, 3, 367—371.
- Cession G. *Bull. Soc. Roy. belge. Gynec. Obstet.*, 1966, 3, 197—216.
- Charkavarty-Nirmal. *Observations on histamine release and formation of a lipid soluble smooth-muscle stimulating principle (SRS) by antigen-antibody reaction and compound 48—80. Diss. med. Stockholm*, 1959, 48.
- Charvet F., Manuel C., Delarbre E. *J. Med. Lyon*, 1963, 1026, 215—244.
- Chesley L. C., Sloan D. M., Wynn R. M. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964, 90, 3, 281—284.
- Cirstea M. si Suhaciu Ch. *Studii si cercet. fiziol. Acad. Republ. Popul. Romune, Z. 6. f. 4. Bucuresti*, 1961, 639—649.

- Clark D. H., Tankel H. *Lancet*, 1954, 2, 886--887.
- Clayton R. M. *Nature*, 1954, 174, 4440. 1059.
- Clayton E. M., Feldhaus W. D., Whitacre E. E. *Obstet. a. Gynec.*, 1964, 23, 6, 915--919.
- Cleve H., Bearn A. G. *Progress in Medical Genetics*. v. 2, N. Y. — London, 1962, 64--84.
- Cohen J. G. J. *Int. Dis.*, 1950, 87, 3, 291--298.
- Cohen G., Holland B., Goldenberg M. *AMA Arch. Gen. Psychiatr.*, 1959, 1, 228--231.
- Cohen J. J. *Obst. Gynaec. Brit. Emp.*, 1960, 2, 325--327.
- Coja N., Ciortoloman H., Vrejoiu G. H. *Obstet. Gynec.*, 1963, 10, 6, 521--524.
- Coons A. H. In: *The Nature and Significance of the Antibody Response*. N. Y. 1953, 200--204.
- Coons A. H., Leduck E. H., Connolly J. M. *J. exp. Med.*, 1955, 102, 1, 49--60.
- Cooper R. S. *J. exp. Zool.*, 1946, 101, 2, 143.
- Coquoin-Carnot M., Rescol-Liversac J., Guillam C. *Gynec. Obstet.*, 1964, 63, 4, 441--450.
- Conti M., Serluca P., Negro G. *Minerva Gynec.*, 1964, 16, 971.
- Costa a. Rinaldi. *Boll. Ital. Biol.*, 1957, 19, 311--319.
- Currie P. A. J. *Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1967, 74, 6, 841--848.
- Curzen P. J. *Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1964, 71, 3, 389--399.
- Curzen P., Morris I. J. *Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1965, 72, 3, 297--401.
- Dahlström A., Fuxe K. *Acta physiol. Scand.*, 1964, 62, 232.
- Dahlström A., Fuxe K. *Experientia*, 1964, 20, 7, 398--399.
- Dale H. *Wien. Klin. Wschr.*, 1953, 21.
- Dal Canton G. *Рэф. журн. «Химия», разд. «Биохимия»*, 1961, 5, 135
- Dancies J., Shafron M., Money W. J. *Dis. child.*, 1957, 93, 8.
- Dässler C. G. *Zbl. Gynäk.*, 1963, 85, 36, 1234--1237.
- Dausset J. C. R. *Soc. Biol.*, (Paris), 1954, 148, 1607.
- Dausset J. *Иммуногематология*, М. 1959.
- Dawson D. W., J. *Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1966, 73, 1, 44--48.
- Dennis E. J., Smythe Ch., McIver F. A., Howe H. G. *Am. J. Obstet. Gynec.* 1963, 87, 3, 364--371.
- Devis R., Devis-Van den Feckhoudt M. *Ann. endocrinol.*, 1950, 11, 22--31.
- Diaconescu V., Sigal I., Gheorghiu A. *Gynec.*, 1967, 15, 6, 521--526
- Dienst A. *Zbl. Gynäk.*, 1905, 29, 353--364.
- Dienst A. *Arch. Gynäk.*, 1918, 109, 669--702.
- Diezfalusy E., Lauritzen G. *Oestrogene beim Menschen*. Berlin — Göttingen—Heidelberg, 1961.
- Dill L. V., Erickson C. C. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1938, 39, 362--365.
- Dixon J. B. J. *Physiol.* 1959, 147, 144--152.
- Dobryszyska W., Woyton J. *Arch. Immunol. Ther. exp.*, 1966, 14, 1, 56--65.

- Dodge E. F., Frost T. F. *JAMA*, 1938, 111, 1898.
- Dokumov S. I. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1968, 101, 2, 217—222.
- Dolezal A., Figar S. *Csl. Gynek.*, 1965, 30—44, 4, 278—281.
- Dömötöri J., Csömöri S., Paal M., Szinyau M. *Orv. Hetil.*, 1964, 105, 18, 828—830.
- Dornhorst A. C., Young I. M. *J. Physiol.*, 1952, 118, 282—288.
- Douglas G. W., Thomas L., Carr M., Gullen N. M., Morris R. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1959, 78, 960—973.
- Dowling J. T., Freinkel N., Ingbar S. H. *J. Clin. Endocrinol.*, 1955, 16, 280—282.
- Dowling J. T., Freinkel N., Ingbar S. H. *J. Clin. Invest.*, 1956, 35, 1263.
- Dragstedt C. A., Gebouer-Fuelnegg E. *Am. J. Physiol.*, 1932, 102, 512.
- Druyan B. D., Sourkes T. L., Layne D. S., Murphy G. F. *Canad. J. Biochem.*, 1959, 37, 1153—1159.
- Dumont M., Feitz L. *Gynec. et Obstet.*, 1964, 63, 1, 85—109.
- Duncan S. L. B., Bernard A. G. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1968, 75, 2, 142—150.
- Ebert J. D. In: *Aspects of Synthesis and Order in Growth*. Princeton, 1955, 69—112.
- Elliasson R., Aström A. *Acta pharmacol. Toxicol.*, 1955, 11, 254—264.
- Engstrom W. W., Markardt B. *J. Clin. Endocr.*, 1954, 14, 215.
- Entschev E. M. *Zbl. Gynäk.*, 1968, 90, 13, 467—474.
- Erspamer C. S. *Ciba Foundation Symposium of Hypertension*. Boston, 1954, 78—85.
- Eufinger H., Bader C. W. *Arch. Gynäk.*, 1928, 133, 720—732.
- Eufinger H. *Ztschr. ärztl. Fortbild.*, 1956, 50, 6, 243—245.
- Euler U. S. *J. Physiol.*, 1938, 93, 2, 129—143.
- Euler U. S. *Pharmacol. Rev.*, 1954, 6, 1, 15—22.
- Euler U. S. *Noradrenaline*. USA, 1956.
- Euler U. S., Lishajko F. *Acta physiol. Scand.*, 1959, 45, 2—3, 122—132.
- Euler U. S. u. Lishajko F. *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 1962, 139, 1—2, 276—280.
- Fahim I., Botros M. *Obstet. Gynec.*, 1964, 23, 4, 603—607.
- Fallis N. E., Langford H. G. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 87, 1, 123—125.
- Fassati M. et al. *Csl. Gynek.*, 1967, 32, 6—7, 447—451.
- Fekete S. *Orvosi het.*, 1958, 19, 619—625.
- Fekete S. *Neuere Erkenntnisse in der Erforschung der Spätschwangerschafts-toxikosen*. Leipzig, 1963.
- Feldberg W., Smith A. N. *Brit. J. Pharmacol.*, 1958, 8, 406.
- Feldman J. D., Danowski T. *Endocrinology*, 1956, 59, 463.
- Fillipp G., Szentvanyi A., Hess B. *Acta med. Acad. Sci. Hung.*, 1952, 3, 2.
- Fischer P. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1949, 58, 205—209.
- Forkman A. *Acta obstet. gynec. Scand.*, 1964, 43, 1, 35—48.
- Forst A. W., Dlining R. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1952, 215, 3.

- Fotino S., Berceanu D. *Studii si cercet., fiziol.*, 1960, 5, 2, 385—388.
- Fox R. H., Hilton S. M. *J. Physiol.*, 1958, 142, 219—232.
- Fox H. J. *Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1968, 75, 3, 302—306.
- Fränkő O. *Ciba Found. Symp. on Adrenerg. Mechan.*, London, 1960, 103—108.
- Friedman M. M., Lapan B., Taylor T. H. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1961, 82, 132—137.
- Friedman E., Retan W., Marshall D., Merrill L. H. *J. Clin. Invest.*, Freund S. *Gynäk. Rundsch.*, 1915, 5, 1961, 40, 2162—2170.
- Frontera F. *Riv. Obstet. Gynec. prat.*, 1966, 48, 6, 501—513.
- Gabar M., Pinkowich L. *Zbl. Gynäk.*, 1957, 32, 1262—1264.
- Gabar M., Pinkowich L. *Gynaecologia (Basel)*, 1960, 150, 4, 225—229.
- Gaddum J. H. *Ann. N. Y. Acad. Scj.*, 1957, 66, 643—648.
- Gaffney T. E., Burket R. L., Woronkow S. *Obstet. Gynec.*, 1965, 25, 3, 340—342.
- Gaetgens G. *Vitaminhaushalt in der Schwangerschaft*. Berlin, 1937.
- Galton M. J. *Cell Biol.*, 1962, 13, 183.
- Gardiner J. J. *Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1955, 62, 5, 705—706.
- Garrett W. *Lancet*, 1954, 1, 1060.
- Garrett W. J. *Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1955, 62, 876.
- Gaunt R., Renzi A. A., Antonchak N., Miller G. J., Gilman M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, 59, 1, 22—35.
- Gautieri R. F., Ciuchta H. P. *J. Pharmac. Sci.*, 1962, 51, 1, 55—58.
- Geiger. *Zbl. Gynäk.*, 1951, 23, 1792—1796.
- Gemell A. A. J. *Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1955, 62, 195—202.
- Garvey J. S., Campbell D. H. *cit. Sorkin*, 1960.
- Gavrilesco C. et al. *Obstet. si Ginec.*, 1967, 15, 6, 489—494.
- Gemzell C. A., Robbe H., Ström G. *Acta endocr. (Kbh)*, 1956, 23, 138.
- Gerber H. U. *Zbl. Gynäk.*, 1967, 89, 6, 213—216.
- Gershon M. D., Ross L. L. *J. Exp. Med.*, 1962, 115, 367—382.
- Giacomelli P. et al. *Minerva ginec.*, 1966, 18, 17, 952—954.
- Giardinelli M., Carazzone P. F. *Minerva ginec.*, 1966, 18, 3, 106—117.
- Giacardi P., Vandora E. *Minerva ginec.*, 1967, 19, 2, 106—108.
- Gibbs F. A., Reid D. E. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1942, 44, 672.
- Ginsburg J., Hacock M. K. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964, 90, 6, 794—799.
- Glowinski M., Niebroj T., Sieron G. *Zbl. Gynäk.*, 1966, 88, 34, 1145—1153.
- Goecke C., Schwabe G. *Zbl. Gynäk.* 1965, 87, 42, 1439—1443.
- Goerke R. J., McKean C. M., Margulis H. J., Glenkenning M. B., Page E. W. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964, 81, 1132—1136.
- Goetz F. C., Greenberg B. Z., Ellis J., Spellacy W. N. *Obstet. Gynec.*, 1965, 25, 6, 862—865.
- Goldblatt H. J. *exp. med.* 1937, 65, 671—675.
- Goldstein H. B., McKay E. G. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 91, 6, 843—846.

- Good R. A. In: Ciba Found. Sympos. on cellular aspects of Immunity London. 1960, 117—121, 323—324. In Discussion.
- Goodall M. C. *Pharmacol. Rev.*, 1959, 11, 416—420.
- Göretzlehner G., Wodrig W. *Zbl. Gynäk.*, 1964, 15, 86, 492—508.
- Gorowski T., Jaroszewicz B., Chomicki O., Gaudyn J. *Ginek. polska*, 1967, 38, 1, 11—16.
- Grabar P., Williams C. A. *Biochim. Biophys. Acta*, 1955, 17, 67—70.
- Green J. G. *Am. J. Obst. Gynec.*, 1966, 95, 3, 387—393.
- Greiss F. C., Pick J. R. *Obstet. a. Gynec.*, 1964, 23, 2, 209—213.
- Griswold D. M., Cavanach D. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 91, 6, 847—851.
- Grollmann A., Harisson T. R., Williams J. R. J. *Pharmacol. exp. ther.*, 1940, 69, 76—80.
- Gross F. *Geburtsh. u. Frauenheilk.*, 1966, 26, 2, 141—154.
- Guggisberg H. *Die Bedeutung der Vitamine für das Weib.* Berlin, 1935.
- Gyöngyössy A., Hatala I., Tamas A. *Zbl. Gynäk.*, 1964, 86, 48, 1694—1705.
- Haddy F. J., Fleishman M., Emanuel D. A. *Circul. Res.*, 1957, 5, 347.
- Hamilton H. F. J. *Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1952, 59, 25—29.
- Hamlin K. E., Fischer F. E. J. *Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 5007.
- Halnan K. E., Pochin E. E. *Brit. J. Radiol.*, 1958, 31, 581.
- Hardistry R. M., Stacey R. C. J. *Physiol. (London)*, 1955, 130, 711—720.
- Harris T. N., Harris S., Farber M. B. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1954, 86, 549—559.
- Harris T. N., Dray Sh., Ellsworth B., Harris S. *Fed. Proc.*, 1963, 22, 2, 1, 266.
- Hauptstein P. *Arch. Gynäk.*, 1932, 151, 262—280.
- Haurowitz F., Keller H., Walter H. J. *Immunol.*, 1955, 75, 6, 417—429.
- Hayashi T. T. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1966, 95, 6, 868—871.
- Hayashi T. T., Baker C. T. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, 97, 1, 58—62.
- Heape W. *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 1891, 48, 457.
- Heimlich E. M., Dunlop C. W., Smith R. E. J. *Allergy*, 1960, 31, 6, 497.
- Hell K. R. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1949, 84, 302—333.
- Heremans J. *Les globulines seriques du système gamma.* Bruxelles, 1961.
- Heslop R. W., Krohn P. L., Sparroe E. M. J. *Endocrinol.*, 1954, 10, 325.
- Hess E., Coburn A., Bates R., Murphy P. J. *Clin. Invest.*, 1957, 36, 3, 449—455.
- Hess E. V., Ashworth C. J., Ziff M. J. *Clin. Invest.*, 1961, 40, 1048.
- Hestrin Sh. J. *Biol. Chem.*, 1949, 180, 1, 249.
- Hillarp N. A., Hökfelt B. J. *Histochem.*, 1955, 3, 1—5.
- Hirschfeld J., Söderberg U. *Nature*, 1960, 187, 332.
- Hirschfeld J. *Acta path. microbiol. Scand.*, 1959, 47, 169—172.
- Hirschfeld J., Beckman L. *Acta Genet.*, 1960, 10, 48—53.

- Hitzig W. H. В кн.: П. Грабар и П. Бурган. Иммуноэлектрофоретический анализ. М., 1962.
- Hochuli E. *Klin. Wschr.*, 1959, 22, 1196.
- Hochuli E. *Zbl. Gynäk.*, 1960, 48, 1869.
- Hodari A. A., Smeby R., Bumpus F. M. *Obstet. Gynec.*, 1967, 29, 3, 313—317.
- Hodari A. A., Detroit M. D. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, 97, 5, 597—607.
- Hoffbauer L. cit. Hoffman D. B. u. Pollack E., 1963.
- Hoffman D. B., Pollack E. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 86, 2, 260.
- Hoffman D. B., Newark N. J. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1949, 58, 1, 385—391.
- Holmes E., Morrison D. P. *Fed. Proc.*, 1947, 6, 262.
- Holtz P., Kurt G. *Klin. Wschr.*, 1954, 29, 21/22, 392—393.
- Holub M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, 99, 3, 477—486.
- Horowitz R. N. *Obstet. Gynec.*, 1967, 29, 4, 495—499.
- Horska S., Vedra B. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964, 90, 3, 285—287.
- Horska S., Vedra B. *Csl. Gynec.*, 1965, 30/44, 1—2, 100—104.
- Howard F. H. *West J. Surg.*, 1957, 65, 6, 370—371.
- Hulka J. F., Brinton V. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 86, 130—134.
- Humphrey J. H., Jaques R. J. *Physiol.*, 1955, 128, 1, 9.
- Hunter C., Howard W. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1961, 81, 3, 441—450.
- Hurwitz R., Campbell R., Gordon P., Haddy F. J. *Pharmacol., exp. Ther.*, 1961, 133, 1, 57.
- Ikle A. *Schweiz. med. Wschr.*, 1961, 91, 943.
- Inouje A., Kataoka K., Shinagama J. *Nature*, 1962, 4825, 286—287.
- Israel S. L., Seligson H. T., Stroup P. E., Seligson D. *Obstet. Gynec.*, 1959, 13, 672.
- Israel S. L., Stroup P. E., Seligson H. T., Seligson P. *Obstet. Gynec.*, 1959, 14, 1, 68—71.
- Jacob J. Monod J. J. *Molec. Biol.*, 1961, 3, 3, 318—356.
- Järvinen P. A., Vesanto T., Unnerus C. E. *Ann. Chir. Gynaec. Fenn.*, 1966, 55, 2, 97—99.
- Jayle M., Boussier G. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1954, 36, 959—969.
- Jamashina J. *Acta chem. Scand.*, 1956, 10, 1666.
- Jeffcoate T. R., Scott J. S. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1959, 77, 3, 475—489.
- Jonek J., Skalba H., Klimkiewicz Z., Dzieciuchowicz L. *Zbl. Gynäk.*, 1965, 87, 15, 514—520.
- Jones E. M. J. *Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1968, 75, 3, 295—299.
- Josephides E. C. H., Turkington V. J. *Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1967, 74, 2, 258—261.
- Jozwik M., Popowicz J. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 87, 1, 30—33.
- Kagaya T. J. *Jap. obstet. gynec. Soc.*, 1967, 14, 2, 86—102.
- Kahlson G., Rosengren E., Westling H., White T. J. *Physiol.*, (London), 1958, 144, 337—348.
- Kahlson G., Rosengren E., Westling H. J. *Physiol.* (London), 1958, 143, 91—103.

- Kahlson G., Rosengren E., White T. J. *Physiol.* (London), 1960, 151, 131—138.
- Kahlson G., Rosengren E., Thunberg R. J. *Physiol.*, 1963, 169, 467—486.
- Kahlson G. a. Rosengren E. *Ann. rev. pharmacol.*, 1965, 5, 467—486.
- Kaku M. J. *Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1953, 2, 60, 148.
- Kalow W. In.: *A. Ciba Found. Sympos. on Biochem. of human genetics.* London, Churchill, 1959, 39—56.
- Kameswaran L., Rennefather J. N., West G. B. J. *Physiol.*, 1962, 164, 138—149.
- Kameswaran L., West G. B. J. *Physiol.*, 1962, 160, 3, 564—571.
- Kanka J., Marsikova R., Reisenauer R. *Gynaecologia* (Basel), 1967, 163, 2, 115—122.
- Kapeller-Adler K. *Biochem. J.*, 1951, 48, 99—105.
- Kapeller-Adler R. *Ciba Found. Sympos. on Histamine.* Churchill, London, 1956, 272—277.
- Kaplan A., Lee Vivien F. *Clin. chim. Acta*, 1965, 12, 3, 258—263.
- Keep R., Oehlert G. *Arch. Gynäk.*, 1963, 198, 308—311.
- Kessler W. B., Andros G. J. *Obstet. Gynec.*, 1964, 23, 3, 372—380.
- Keuning F. J., Van der Slike L. B. J. *Lab. Clin. Med.*, 1950, 36, 2, 167—182.
- Kirby D. R. S. *Nature*, 1962, 194, 785.
- Kirby D. R. S. *J. Repr. Fertil.*, 1963, 5, 1.
- Kirby D. R. S., Billington W. D., Bradbury S., Goldstein D. J. *Nature*, 1964, 204, 548—549.
- Kirk R. L. *Acta Genet. Stat. Med.*, 1963, 13, 2, 140—149.
- Klaus D., Renschler H. *Klin. Wschr.*, 1960, 38, 439—443.
- Klieger J. A., Evrard J. R., Pierce R. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1966, 94, 3, 316—321.
- Klinge E., Pentilla O., Tissary A. *Acta Obstet. gynec. Scand.*, 1964, 43, 2, 107—114.
- Klopper A., Billewicz W. J., *Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1963, 70, 6, 1024—1033.
- Kollmann P. *Zbl. Gynäk.*, 1897, 13, 341.
- Konntinen A., Pyorala T., Carpen E. J. *Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1964, 71, 3, 453—458.
- Konya Z., Treit S., Kovacs D. *Zbl. Gynäk.*, 1965, 87, 38, 1302—1305.
- Koren Z., Pfeifer V., Sulman F. G. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 93, 3, 411—415.
- Kotasek A., Fassati M., Brestak M., Link J. *Csl. Gynek.*, 1965, 30/44, 1—2, 90—94.
- Kotasek A., Cervenka J., Cemy M. *Csl. Gynek.*, 1967, 32, 8, 565—568.
- Kotasek A., Holecek V. K. *Csl. Gynek.*, 1967, 32, 1—2, 48—51.
- Kotasek et al. *Csl. Gynek.*, 1967, 32, 1—2, 43—46.
- Kraatz H., Winter G. P. *Zbl. Gynäk.*, 1958, 80, 1393—1406.
- Krieg H., Goltner E., Schmidt H. *Med. Welt* (Stuttgart), 1966, 20, 1123—1127.

- Krupp P., Krupp I. *Obstet. Gynec.*, 1960, 15, 237.
- Kuczynska A., Kuczynski J. *Gynek. Polska*, 1964, 35, 3, 355—360.
- Kuhn R., Wiedinh H. *Dtsch. Gesundheitsw.*, 1955, 10, 1441.
- Kunkel H. G., Slater R. J. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, 80, 42.
- Kyank H., Schubert E. *Geburtsch. u. Frauenhk.*, 1960, 20, 1038—1048.
- Kyank H., Scholz B. *Zbl. Gynäk.*, 1962, 84, 468—474.
- Kyank H. *Z. Ges. inn. Med.*, 1966, 21, 6, 36—42.
- Laborit H., Morand P. *Presse med.*, 1946, 38, 533.
- Lachowicz L. *Ginek. Polska*, 1968, 39, 4, 411—421.
- Lacomme M., Tuohman-Duplessis H., Mercier-Parot L., Quillet A. *Gynec. Obstet.*, 1960, 59, 161.
- Lambotte R., Salmon J. *Bull. Soc. Roy. belge Gynec. Obstet.*, 1963, 33, 3, 269—278.
- Landesman R., Halpern M., Knapp R. C. *Obstet Gynec.*, 1961, 18, 645.
- Landsteiner K. *The specificity of serological reactions*. Springfield, 1936.
- Langford H. G., Douglas B. H., Arhelger R. B. *Johns Hopk. med. J.* 1967, 120, 4, 213—219.
- Lanman J. T. *J. Pediat.*, 1965, 66, 525.
- Laufer A., Chloe T., Behar A. J. *Brit. J. Exp. Path.*, 1959, 40, 1, 1—7.
- Laurell C. B., Skoog N. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1956, 1, 21—25.
- Leduck E. H., Coons A. H., Connolly J. M. *J. exp. Med.*, 1955, 102, 1, 61—72.
- Lee A. B., Lewis P. L. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 87, 8, 1071—1073.
- Lemtis H. *Zbl. Gynäk.*, 1965, 87, 45, 1552—1555.
- Lennon G. G., Gardiner J. J. *Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1958, 65, 3, 371—377.
- Levy M., Walther P., Marcus A. *Ann. Biol. Clin.*, 1959, 17, 1/2, 99—103.
- Lietz J. Z. *Geburtsh. Gynäk.*, 1964, 161, 3, 236—255.
- Lindell S. E., Nilsson K., Schayer R. W., Westling H. *J. Physiol.* (London), 1958, 143, 62.
- Lister U. M. J. *Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1967, 74, 1, 34—39.
- Loewi O., Navratil E. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1926, 214, 678—688.
- Lopez-Llera M., Rubio G. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 92, 8, 1107—1113.
- Lovell D., Tighe J. R., Curran R. C. J. *Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1967, 74, 4, 568—571.
- Lubarsch O. *Fortschr. Med.*, 1893, 21.
- Lundwall K. *Arch. Gynäk.*, 1928, 134, 158—190.
- Lupta K., Pakan J., Handzo I. *Bratisl. lek. Listy*, 1964, 1, 11, 655—659.
- Mahrnan M. M. J. *Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1964, 71, 2, 218—221.
- Majewski C., Siwinski S., Majewska H. *Gynaecologia* (Basel), 1963, 156, 6, 359—368.
- Mallov Samuel, Alonsi Admia A. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1965, 119, 2, 301—306.
- Mancini R. E. *Intern. Rev. Cytol.*, 1964, 17, 193.

- Maquéc M., Azuela J. Ch., Dosal de la Vega M. *Obstet. Gynec.*, 1964, 24, 3, 350—356.
- Maria F. J. de, See H. Y. C. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1966, 94, 4, 471—476.
- Marley E., Proul Gwenda J. *J. Physiol. (Engl.)*, 1965, 180, 3, 483—513.
- Martin E. *Цит. по П. Грабар и П. Буртен*, 1962.
- Martinez L. A. *Rev. esp. Obstet. Gynec.*, 1966, 25, 150, 325—343.
- Maslinski C., Niedzielski A., Redziejowska B. *Gynaecologia (Basel)*, 1964, 157, 1, 43—46.
- Massani Z. M., Sabnguineti R., Callegos R., Rajmondi D. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, 99, 3, 313—317.
- Masson G. M. C., Corcoran A. C., Page I. H. *J. Lab. Clin. Med.*, 1950, 38, 213—226.
- McCaughy T. E. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1955, 62, 863.
- McEwan H. P. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1968, 75, 3, 289—294.
- McGillivray J. *Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1958, 65, 4, 536—539.
- McIntire F. C., Roth L. W., Shaw J. L. *J. Biol. Chem.*, 1947, 170, 537.
- McLaren S. A., Thornes R. D., Roby C. C., Reid D. E. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1959, 78, 5, 939.
- Medawar P. B. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 68, 21, 255—267.
- Medawar P. B. In: *Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states*. Ed. by Lawrence H. S. New York, 1959, 504.
- Medawar P. B. *Science*, 1961, 133, 303.
- Mitthison N. A. *Nature*, 1953, 171, 267.
- Moeshlin S., Schmid E. *Acta Haemat.*, 1954, 11, 241—250.
- Möller G., Möller E. *Mechanisms of immunological Tolerance*. Prague, 1962, 459.
- Montreuil J., Biserte G. *C. r. Soc. Biol.*, 1957, 151, 11, 1898—1901.
- Moore B. C. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1963, 50, 6, 1018.
- Mori M. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 93, 8, 1164—1171; 1172—1180.
- Mori M., Tso H. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 93, 8, 1173—1180.
- Morris R. H., Vassalli P., Beller F. K., McCluskey R. T. *Obstet. Gynec.*, 1964, 24, 1, 32—46.
- Morlunghi C. *Minerva gynec.*, 1964, 16, 20, 838—852.
- Morris R. H., Vassalli P., Beller F. K., McCluskey R. T. *Obstet. Gynec. Surv.*, 1964, 24, 32.
- Mosler M. *Ther. Gegenw.*, 1959, 3, 97.
- Mota I., Ishii T. *Brit. J. Pharmacol.*, 1960, 15, 1, 83.
- Mowers F. *Arch. Gynäk.*, 1944, 175, 1, 73—97.
- Murad F., Rall T. W., Sutherland E. W. *Fed. Proc.*, 1960, 19, 192—192.
- Muralt G., Roulet D. L. A. *Helv. paediat. Acta*, 1961, 16, 517.
- Nakata G. *Acta Neuroveget.*, 1964, 26, 1, 75—95.
- Navratil E. *Ztschr. Geburtsh. Gynäk.*, 1937, 114, 146—156.
- Nelson J. H., Hall J. E. *Obstet. gynec. Surv.*, 1965, 25, 421.
- Nelson J. H., Hall J. E. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 93, 8, 1133—1136.
- Nelson a. oth., *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, 99, 2, 262—265.
- Neuweiler *Klin. Wschr.*, 1937, 926.
- Nevermann H. *Arch. Gynäk.*, 1927, 129, 891—899.

- Nicolescu C. et al. *Obstet. Gynec.*, 1964, 12, 1, 41—50.
- Nir J., Sadovsky E., Weisenberg E. *Obstet. Gynec.*, 1965, 26, 258.
- Nossal G. J. V. *Brit. J. exp. Path.*, 1959, 40, 2, 118—124; 301—311.
- Nossal G. J. V., Makela O. *Lab. Invest.*, 1961, 10, 6, 1, 1094—1109.
- Oates J. A., Gillespie L., Udenfriend S., Sjoerdsma A. *Science*, 1960, 131, 1890—1891.
- Oettingen K., Witebsky E. *Münch. med. Wschr.*, 1928, 75, 385.
- Ojanen R., Reskitalo E., Hirsjarvi E. *Ann. Chir. Gynaec. Fenniae*, 1965, 54, 3, 347—350.
- Olivelli F., Ruggieri P. *Minerva gynec.*, 1958, 10, 24, 953.
- Oram S., Holt M. J. *Obstet. Gynec. Brit. Cwlth*, 1961, 68, 5, 765—770.
- Orban G., Policzer M., Bazso E., Marton M. *Orvos. Het.*, 1966, 107, 50, 2361—2364.
- Owen R. *Mechanismus of Immunologic Tolerance*. Prague, 1962, 133—142.
- Page E. W., Patten H. S., Ogden E. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1941, 41, 53—60.
- Page J. H., McCubbin J. W. *Circul. Res.*, 1953, 1, 354.
- Page J. H. *Physiol. Rev.*, 1958, 38, 277.
- Page E. W., Glending M. B. *Obstet. Gynec.*, 1955, 5, 781.
- Page E. W., Titus M. A., Mohun G., Glending M. B. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1961, 82, 1092, 61.
- Panella I., Di Leo S., Rapisarda V. *Clin. gynec. (Catania)*, 1966, 8, 6, 515—523.
- Panigel M. J. *Physiol.*, 1959, 51, 941—969.
- Parikh M. N., Bellare R. A. *J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth.*, 1962, 69, 539.
- Parrot J., Reuse J. *Role physiologique et physiopathologique de l'histamine*. Paris, 1954, 99—221.
- Parrot J. L., Laborde C., Mordelet-Dambrine M. *J. Physiol. (Paris)*, 1958, 50, 2, 435.
- Parrot J. L., Flavian N. C. *r. Acad. Sci.*, 1959, 249, 3, 463.
- Parviainen S., Soiva K., Ehrnroth C. A. *Acta obstet. gynec. Scand.*, 1949, 29, 186—196.
- Patel R. G., Vasavada N. B. *Med. Surg.*, 1966, 6, 11, 22—24.
- Paulet G., Clamet F. C. *r. Soc. Biol.*, 1957, 151, 1, 129.
- Pauling L., Corey R. B., Hagward R. *Struktura bialek Fizyka i Chemia Lycia*. PWN. Warszawa. 1959.
- Papen G., Giarmann N. J. *J. Gen. Physiol.*, 1962, 45, 575—585.
- Peters J. P., Man E. B., Heinemann M. *Obstet. gynec. Surv.*, 1948, 3, 647.
- Pigeaud H., Burthiaut R., Bethoux U. S., Nelken S. *Gynec. Obstet.*, 1958, 57, 415—425.
- Pigeaud H., Greyssel R., Dumont M., Coeur P. *Gynec. Obstet.*, 1965, 64, 4, 441—450.
- Pierre R., Cahn J. *Analgesie*, 1956, 13, 723.
- Pike L. A., Dickins A. M. *Brit. Med. J.*, 1954, 2, 321.
- Pilkington R. et. al. *Obstet. Gynec. Brit. Cwlth*, 1966, 6, 909—916.

- Pirani C. L., Pollak V. E., Lannigan R., Folli G. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 87, 8, 1047—1070.
- Platt R., Stewart A. E., Emery A. W. *Lancet*, 1958, 1, 7020, 552—556.
- Poidevin L. O. S. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1955, 62, 417.
- Poborny J., Nevrtal M., Zoubar A., Chrást B. *Zbl. Gynäk.*, 1966, 88, 1250—1253.
- Poulson E., Botros M., Robson J. M. *Science*, 1960, 131, 3407, 1101—1102.
- Poulson E., Robson J. M. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, 1963, 21, 150.
- Prall R. H., Kantor F. S. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1966, 95, 4, 530—533.
- Preisler O., Niesert W., Schwarz R. *Zbl. gynäk.*, 1965, 87, 44, 1498—1501.
- Pritchard J. A. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1955, 70, 1083—1086.
- Prokop O., Serfas O., Fritz H., Zschocke D. *Ztschr. ärztl. Fortbild.* 1960, 11, 675—677.
- Prokop O. *Deut. Ztschr. gerichtl. Med.*, 1961, 51, 3, 480.
- Putman T. W. *The plasma proteins*. New York, 1960, 125.
- Race R. R., Sanger R. *Brit. Med. Bull.*, 1959, 15, 2, 99—108.
- Race R. R., Sanger R. *Blood groups in man*. Oxford, 1962.
- Rapport M. M., Green A., Page H. J. *J. Biol. Chem.*, 1948, 176, 1243.
- Reboud P., Croulade J., Croslander P., Colomb M. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 86, 6, 820—826.
- Reich H. *Ztschr. Immun. Forsch.*, 1932, 77, 449.
- O'Reilly S., Lonein M. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, 97, 8—12.
- Revelli E., Panazzolo A., Pattarelli M., Searpa F. *Minerva ginec.*, 1967, 19, 6, 275—279.
- Rich C. a. Bearn A. C. *Endocrinology*, 1958, 62, 687.
- Richter J. Z. *Geburtsh. Gynäk.*, 1964, 162, 2, 206—211.
- Riedel J. A. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth.*, 1963, 70, 3, 456—460.
- Rieger A., Haverland W. *Zbl. Gynäk.*, 1964, 86, 17, 569—572.
- Riley J. F. *Pharm. Rev.*, 1955, 7, 267.
- Riley J. F. *Ciba Found. Sympos. Histamine*. London, 1956, 627.
- Rimbäch E., Dacie L. *Zbl. Gynäk.*, 1963, 20, 711—715.
- Rimbach E., Schreiner R. *Med. Welt (Stuttgart)*, 1967, 51, 3118—3120.
- Roberts M., Robson J. M. *J. Physiol.*, 1953, 119, 286—291.
- Roberts M. *J. Endocrinol.*, 1954, 11, 338—343.
- Robson J. M., Sullivan F. M. *J. Endocrinol.*, 1963, 25, 533—554.
- Rockenschaub A. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1953, 60, 398—401.
- Ropartz C. *Acta Genet. Stat. Med.*, 1963, 13, 109—123.
- Ropartz C., Rivat L., Rousseau P. V. *Homo*, 1965, Suppl. 90—94.
- Rosengren E., Steinhardt C. *Experientia*, 1961, 17, 544—545.
- Resethal S. M., Tabor H. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 1948, 92, 425.
- Ross J. H. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 93, 4, 574—582.
- Rosenbaum M., Maltby G. L. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1945, 49, 204.
- Roszkowski I. et al. *Ginek. Polska*, 1964, 35, 1, 15—18.
- Rottger H. *Arch. Gynäk.*, 1954, 184, 5, 629—642.

- Rovinsky J. J., Jaffin H. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1966, 95, 6, 781—786, 786—794.
- Rowley D. A., Benditt E. P. *J. Exp. Med.*, 1956, 103, 399—412.
- Roy S. B., Malkanj P. K., Virik R., Bhatia M. L. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1966, 96, 2, 221—225.
- Ruozzi Berretta L., Avitto P. *Minerva ginec.*, 1967, 19, 3, 138—141.
- Russel K. P., Tanaka S., Starr P. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1960, 79, 718.
- Sadowsky A. *Obstet. Gynec.*, 1963, 22, 6, 778—781.
- Sala N. L., Fisch L. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 91, 8, 1060—1075.
- Salvini A. *Ginecologia*, Torino, 1936, 2, 493.
- Savi C. *Riv. ost. ginec. prat.*, 1956, 38, 11.
- Scandrett F. J. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1959, 66, 2, 270—278.
- Scheidegger J. *J. Schweiz. med. Wschr*, 1962, 43, 1342.
- Scheiffarth et al. *Z. Ges. Exp. Med.*, 1964, 138, 1, 81—91.
- Schelesnyak M. C. *Rec. Progr. Horm. Res.*, 1957, 13, 269—317.
- Schlagetter K., Schwick G. *Z. Geburtsh. Gynäk.*, 1961, 157, 225, 1.
- Schlegel C. *Zbl. Cynäk.*, 1959, 81, 869.
- Schmidt A., Berger H. *Zbl. Gynäk.*, 1933, 57, 32, 1868—1869.
- Schmidt W., Pokorny J. *Zbl. Gynäk.*, 1962, 84, 201.
- Schmorl G. *Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerperal-Eklampsie*. Leipzig, 1893.
- Schubert J., Grunberg A. *Z. Geburtsh. Gynäk.*, 1961, 157, 315.
- Schultze H. E. *Clin. Chim. Acta*, 1958, 3, 24—33.
- Schultze H. E. et al. *Цит. по: П. Грабар и П. Буртэн*. 1962.
- Schwarz R. *Arch. Gynäk.*, 1965, 200, 4, 348—365.
- Schwitz L. J., Friedman J. A., Pollak V. E. *Obstet. Gynec.*, 1965, 26, 3 295—304.
- Seegal B. C., Loeb E. N. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 1940, 45, 248.
- Seibert F. B., Pfaff M. L., Seibert M. V. *Arch. Biochem.*, 1948, 18, 279—295.
- Seitz L. In: *Biologie und Pathologie des Weibes*, Bd. 8. 2. Aufl. Urban, Schwazenberg, Wien, 1951, 603.
- Seley H. *Stress of life*. N. Y. — Toronto — London, 1956.
- Semino G. *Clin. obstet. gynec.*, 1962, 64, 19.
- Semm K., Bernhard J. *Arch. Gynäk.*, 1963, 199, 3, 271—278.
- Shelley W. B. *JAMA*, 1963, 184, 171—178.
- Shetlar M. R., Foster J. V., Kelly K. H. a. Everett M. R. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 1948, 69, 1, 507—511.
- Shetlar M. R. *Obstet. Gynec.*, 1960, 59, 1140—1145.
- Shetlar M. R., Rayne R. W. J. *Lab. Clin. Med.*, 1958, 51, 588.
- Shoenberg M. D., Stavitsky A. B., Moore R. D., Freeman M. J. *J. exp. Med.*, 1965, 121, 4, 577—590.
- Silva M. R. E. *Histamine. Its role in anaphylaxis and allergy*. Ed. by M. Roche & Silva. Springfield, 1955.
- Simone N. *Minerva ginec.*, 1966, 18, 10, 548—551.
- Simmons R. L., Cruse V., McKay D. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, Jan. 16, 218.

- Simmons R., Russel P. S. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, 99, 717.
- Simmons R., Russel P. S. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 85, 583.
- Simmons R. L., Ozerkis A. J. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1967, 99, 2, 271—273.
- Sirbu P., Pop A., Heytmanek C., Ciuca Tr. *Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstet. franç.*, 1967, 19, 3, 323—228.
- Skalicky J., Skladan D., Drobna L. *Z. Geburtsh. Gynäk.*, 1967, 167, 3, 314—329.
- Skrzypulee Z., Skorezzynski M. *Ginek. Polska*, 1967, 38, 11, 1275—1279.
- Slaunwhite W. R., Sandberg A. A. *J. Clin. Invest.*, 1959, 38, 384—391.
- Smidt L., Engelhorn R. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 1953, 218, 1—2, 115.
- Smith E. L., Alvarez R., Forsander J. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1959, 77, 2, 326—334.
- Smith G., Smith O. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1938, 36, 769—786.
- Smith R. W., Morris J. A., Assali N. S., Beck R. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964, 39, 2, 252—260.
- Smithies O. *Nature*, 1955, 175, 307.
- Smithies O., Walker H. *Nature*, 1956, 178, 694.
- Snell G. J. *Nat. Cancer Inst.*, 1958, 21, 843—877.
- Snell G. In: *The Physiopathology of Cancer*. 2. ed. N. Y. 1959, 293.
- Somlyo A. V., Woo C., Somlyo A. P. *Am. J. Physiol.*, 1965, 208, 4, 748—753.
- Soszka S., Zasztowt O., Urban J., Lotocki W. *Ginek. Polska*, 1964, 35, 6, 789—793.
- Spar G. L. *J. exp. Zool.*, 1953, 123, 3, 467.
- Spector W. G., Willoughby D. A. *Bact. Rev.*, 1963, 27, 117—154.
- Spellacy W. N., Carlson K. L., Birk S. A. *Obstet. Gynec.*, 1967, 29, 1, 74—78.
- Spinazzola A. J., Sherrod T. R. *Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1954, 113.
- Standmuller A. *Dtsch. med. Wschr.*, 1946, 71, 1—4, 302—304.
- Stark G., Schlund D. *Arch. Gynäk.*, 1964, 199, 4, 354—359.
- Stary L. In: *Ergebn. d. Physiol. Biol. Chemie. Berlin*, 1959, 50, 274—408, 675.
- Starzl T. E. *J. Gynec. Obstet.*, 1961, 112, 135—144.
- Staub H. *Schweiz. med. Wschr.*, 1948, 1249—1251.
- Stebly R. W. *J. Immunol.*, 1962, 88, 434.
- Stedmann E. *Philosophical Transactions Roy. Soc., London*, 1951, Ser. 13, 235, 565.
- Steffen R., Rosak M. *J. Immunol.*, 1963, 90, 337—346.
- Stieve K. *Dtsch. Gesundheitsw.*, 1946, 1, 18.
- Stimpfling J., Snell G. *International Symposium on Tissue Transplantation. Santiago, Chili*, 1961, 37.
- Stojanov S. *Zbl. Gynäk.*, 1963, 85, 41, 1453—1459; 1964, 86, 52, 1842—1844; 1967, 6, 198—202.

- Stone M. L., Piliero S. J., Hammer H., Portnoy A. *Obstet. a. Gynec.*, 1960, 16, 674—678.
- Stone M. L. et al. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, 99, 5, 638—648.
- Stoppelli J., Curri S. B. *Attual Ostet. Ginec.*, 1966, 12, 4, 568—576.
- Stoppelli J. et al. *Minerva ginec.*, 1966, 18, 17, 940—941.
- Subrechmanyam D., Mauror P. H. *J. Immunol.*, 1959, 83, 327.
- Swanberg H. *Acta physiol. Scand.*, 1950, 23, 79.
- Szabo G. *Opcoskepzes*, 1964, 39, 1, 40—50.
- Szentvanyi A., Szekely J. *Ann. Alergy*, 1958, 16, 4, 389.
- Szinnyai M. u. a. *Zbl. Gynäk.*, 1962, 84, 1675.
- Szirmai E. In: *Thrombose und Embolie*. Basel, 1955, 127.
- Szokolnai B., Somogyi J., Szekely L. *Acta chir. Acad. Sci. Hung.*, 1968, 9, 2, 211—220.
- Talas M., Heczko P., Vaskowa M. *Ginek. Polska*, 1956, 28, 527—533.
- Talledo O. E. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, 97, 4, 571—572.
- Talledo O. E., Chesley L. I., Zuspan F. P. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1968, 100, 2, 218—221.
- Tarjan G. *Zbl. Gynäk.*, 1967, 89, 18, 642—646.
- Tasaki Y. *J. Jap. Obstet. gynec. Soc.*, 1967, 14, 1, 1—12.
- Telford J. M., West G. B. *J. Physiol. (London)*, 1961, 157, 306—314.
- Temperley I. J., Meehan M. J. M. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1968, 75, 5, 511—516.
- Tenney B., Parker F. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1940, 39, 1000—1005.
- Teresaki P. J. *J. Embriol. exp. Morph.*, 1959, 7, 408.
- Tervila L., Krokfors E. *Ann. Chir. Gynaec. Fenniae*, 1965, 54, 3, 355—360.
- Testa. *Arch. Obstet. Ginecol.*, 1925, 337.
- Thobald J. W. *The Pregnancy Toxemias*. London, 1955, 340.
- Thompson R. H. S., Tickner A. *Biochem J.*, 1949, 45, 2, 125.
- Timonen S., Hirvonen E. *Ann. Chir. Gynaec. Fenniae*, 1964, 53, 1, 96—102.
- Tokuda S., Weiser R. S. *J. Immunol.*, 1961, 86, 292—301.
- Tomas J. G. *Rev. exp. Obstet. Gynec.*, 1967, 26, 156, 366—371.
- Tompkins W. T., Wiehl D. G. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1951, 62, 4, 898—919.
- Tonini G. *Boll. Ital. Biol. Sper.*, 1955, 31, 766—768.
- Torres F. S., Palacino J. A., Posada H. R. *Rev. Colomb. Obstet., Ginec.*, 1967, 18, 4, 221—228.
- Tourtellote W. W., Odell L. D. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1950, 60, 1343.
- Towell M. E. a. oth. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 92, 5, 711—716.
- Tuchman-Duplessis H., Parrot M. L. C. r. *Acad. Sci. (Paris)*, 1961, 252, 3882—3883.
- Tumova Z. *Csl. Gynec.*, 1964, 29/43, 10, 730—734.
- Turchetti G., Riccioni N. *Riv. ital. ginec.*, 1964, 48, 2, 115—122.
- Udenfriend S., Weissbach M. a. Clark C. J. *Biol. Chem.*, 1955, 215, 1, 337—344.
- Uher J., Vacek L. *Zbl. Gynäk.*, 1957, 79, 1958—1965.
- Ungar G., Damgaard E. *J. Exp. Med.*, 1955, 101, 1—16.
- Uriel S., Gotz H., Grabar P. *J. Suisse Med.*, 1957, 87, Suppl. 14, 431.

- Uuspaa V. J., Jarvinen P. A. *Ann. med. exp. Biol., Fenniae*, 1955, 33, 89.
- Vanier T. M., Tyas J. F. J. *Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1966, 73, 6, 934—949.
- Vasiliiu V. et al. *Obstet. si Ginec.*, 1964, 12, 1, 51—60.
- Vedra B., Horska S. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964, 90, 3, 288—292.
- Veit J. *Die Verschleppung der Chorionzotten*. Wiesbaden, 1905.
- Vick I., Ederstrom H. E., Vorgeer P. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1956, 93, 9, 536—539.
- Vigliione A. *Attual. Ostet. Ginec.*, 1966, 12, 1, 101—113.
- Vignes P., Carion J. *Gynec. Obstet.*, 1958, 57, 399—414.
- Vukobratovic S. *Acta Allerg.*, 1958, 12, Suppl. 5, 77.
- Waalkes T. P., Weissbach H., Bozicevich J., Udenfriend S. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1957, 95, 95, 479—482.
- Waalkes T. P., Coburn H. J. *Allergy*, 1959, 30, 5, 394; 1960, 31, 2, 181; 5, 395.
- Wachstein M., Meagher J. G., Ortiz J. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 78, 1, 13—26.
- Wagner Y. A. *Dtsch. med. Wschr.*, 1934, 60, 1425—1432.
- Wagner W. et al. *Experientia*, 1959, 15, 24.
- Waksman B. H. *Ciba Found. Sympos. on Cellular Aspects of Immunity* Churchill, London, 1960, 280—322.
- Waksman B. H. *Int. Arch. Aller. Appl. Immunol.* 1961, 18, 1—4, 55.
- Waksman B. H. *Medicine*, 1962, 41, 2, 93—141.
- Wansbrough H., Nakanishi H., Wood C. *Obstet. Gynec.*, 1967, 30, 6, 779—789.
- Waronski W., Lipski J., Chursciel A. *Ginek. Polska*, 1967, 38, 10, 1109—1114.
- Weigle W. O. In: *Mechanisms of Antibody Formation*. Prague, 1960, 53—59.
- Weiner N., Jardetzky O. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1964, 247, 4, 308—318.
- Weit R. G. *Ciba Found. group N. 16*. London, 1963, 6—16.
- Wellen J. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1952, 64, 271—280.
- Went J. *Проблемы физиологии центр. нервной системы*. М.—Л., 1957.
- Wentworth P. J. *Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1964, 71, 3, 379—387, 6, 894—898.
- Weyton J., Gerber J., Jacyszyn K. *Zbl. Gynäk.*, 1966, 88, 15, 457—462.
- Werle F. *Ciba Found. Sympos. on Histamine*. Churchill, London, 1956, 264—269.
- Werner J., Odin L. *Acta Soc. Med. Upsala*, 1952, 57, 230—241.
- West G. B. *Intern. Arch. Aller. Appl. Immunol.* 1959, 15, 4—5, 231; 1960, 16, 1, 39—48.
- West G. B. In: *The Brain Metabolism of the Nervous System*. New York, 1957.
- Westermann E., Balzer H., Knell J. *Naunyk Schmiedeberg's Arch., Exp. Path. Pharmak.*, 1958, 234, 194—205.
- Wilken H. *Zbl. Gynäk.*, 1963, 85, 34, 1193—1202.
- Wilken H. *Z. Geburtsh. Gynäk.*, 1963, 161, 113.
- Wilken H. *Zbl. Gynäk.*, 1963, 85, 35, 1225.

- Wilken H. Arch. Gynäk., 1963, 199, 3, 243—256.
- Wilken H. Münch. med. Wschr., 1966, 108, 2, 99—104.
- Winter G. F. Zbl. Gynäk., 1963, 85, 22, 734—767.
- Wittmann H. G. Naturwissenschaft, 1963, 50, 3, 76.
- Wojcicka J., Zapalowski Z. Ginek. Polska, 1963, 34, 6, 693—697.
- Woodruff M. F. A. Proc. Roy. Soc. Biol., 1958, 148, 68.
- Woodhill J. M., Van der Berg A. S., Burke B. S., Stabe F. T.
Am. J. Obstet. Gynec., 1955, 70, 5, 987.
- Woszezyk J. Gynek. Polska, 1966, 37, 7, 709—712.
- Wylie B. Am. J. Obstet. Gynec., 1953, 66, 254—268.
- Zangmeister B. Учение об эклампсии. М., 1928.
- Zavazal V. et al. Csl. Gynek., 1959, 24, 262—265.
- Zeller A. Schweiz. med. Wschr., 1943, 8, 1312.
- Zipursky A. a. oth. Lancet, 1963, 7306, 489—493. Реф. журн. 1964, 2, 193.
- Zsoter T., Szabo M. Circul. Rev., 1958, 6, 4, 476—481.
- Zunker H. O., Phillips L. J., McKay D. G. Am. J. Obstet. Gynec.,
1965, 92, 3, 325—331.
- Yamanoto C. Nipon Univ-Med. J., 1959, 18, 12, 3014
- Ylostalo P., Jussila J., Rekones A. Acta obstet. gynec. Scand., 1967,
46, 4, 515—524.
- Yoffey T. M., Courtice F. Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue. London, 1956

Petrov - Maslakov M. A. and L. G. Sotnikova

LATE PREGNANCY TOXAEMIA

Modern ideas about pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment and prophylaxis of late pregnancy toxaemia are described in the book. Data about the incidence of the disease and its classification are presented. Particular attention is directed to the description of the pathogenetical mechanisms, conditioning the development of the present disease. In order to substantiate the immunological conception of the beginning of late pregnancy toxaemia, the authors on the base of their own researches and literature expound specific and nonspecific manifestation of the maternal organism immunoreactivity both in the normal and complicated by late toxicosis pregnancy (a state of histamine—histaminase system, cholinergic processes, sympathetic—adrenal system, content of biogenic amines, proteins, proteids, glycoproteids and sialic acids).

Much attention is paid to various clinical manifestations of pregnancy toxaemia. The authors present a detailed description of the functional state of the central nervous system, cardiovascular system, kidneys and liver, internal secretion glands, metabolism and placental function in late pregnancy toxaemia.

While setting forth the problems of diagnostics, therapy and prophylaxis the authors make use of their wide clinical experience and the information on various types of treatment and emphasize the most rational ones.

The book is intended for broad sections of physicians: obstetricians, gynecologists, therapists, immunologists etc.

The monograph contains 10 illustrations, 12 tables, bibliography includes 986 titles.

The edition is approved and recommended to the press by the Editorial Publishing Council of the Presidium of the AMS of the USSR.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава I. Частота заболевания	7
Глава II. Классификация	10
Глава III. Патогенез	15
Краткие исторические данные	15
Иммунобиологические взаимоотношения организмов матери и плода	23
Основные закономерности аллергических реакций	23
Специфические и неспецифические проявления иммунореактивности материнского организма при нормальной и осложненной поздним токсемикозом беременности	35
Состояние системы гистамины — гистаминаза	43
Состояние холинергических процессов	49
Активность симпатно-адреналовой системы	54
Содержание серотонина в крови	64
Содержание белков, липопротеидов, гликопротеидов и сигналовых кислот	74
Иммунологическая концепция возникновения позднего токсемикоза беременных	83
Глава IV. Клинические проявления	102
Общие замечания	102
Функциональное состояние центральной нервной системы	112
Состояние сердечно-сосудистой системы	116
Функция почек и печени	154
Функция желез внутренней секреции	154
Обмен веществ	135
Функция плаценты	141
Глава V. Диагностика	153
Глава VI. Терапия	162
Глава VII. Профилактика	176
Заключение	180
Литература	185

**Михаил Андреевич Петров-Маслаков,
Лилит Герасимовна Сотникова**

ПОЗДНИЙ ТОКСИКОЗ БЕРЕМЕННЫХ

Редактор В. И. Алипов

Переплет художника Л. А. Яценко

Художественный редактор А. И. Приймак

Технический редактор Н. Г. Оношко

Корректор Т. Е. Макарова

Сдано в набор 30/X 1970 г. Подписано к печати 21/IV 1971 г. Формат бумаги 60X90^{1/16}.
Печ. л. 13,5. Бум. л. 6,75. Уч.-изд. л. 14,0. ЛН-76. Заказ № 844. Тираж 11 000 экз.

Цена 1 р. 22 к. Бумага типографская № 1.

Ленинградское отделение издательства «Медицина».
Ленинград, Д-104, ул. Некрасова, д. 10.

Ордена Трудового Красного Знамени
Ленинградская типография № 2 имени Евгении Соколовой Главполиграфпрома
Комитета по печати при Совете Министров СССР, Измайловский проспект, 29.

О П Е Ч А Т К А

Стр.	Строка	Напечатано	Следует читать
9	15 снизу	0,8%...1,0%	0,8...1,0

Петров-Маслаков