

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

А. С. Александрович

**ДИАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ
У БЕРЕМЕННЫХ И НАРУШЕНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО
СТАТУСА У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ
С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Монография

Гродно
ГрГМУ
2022

УДК 618.36-008.6-073.43

ББК 57.162.1

А 46

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ
(протокол № 13 от 23.09.2022 г.).

Автор: зав. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии ГрГМУ,
канд. мед. наук, доц. А. С. Александрович.

Рецензенты: зав. каф. лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом
ФПКП ГомГМУ, д-р мед. наук, доц. А. М. Юрковский;
доц. каф. внутренних болезней и ультразвуковой
диагностики ФПК и ПК ВГМУ, канд. мед. наук,
доц. Г. И. Гренков;
зав. каф. гистологии цитологии и эмбриологии ГрГМУ,
д-р биол. наук, проф. С. М. Зиматкин.

Александрович, А. С.

А 46 Диагностика плацентарных нарушений у беременных и нарушений церебрального статуса у новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью : монография / А. С. Александрович. – Гродно : ГрГМУ, 2022. – 240 с.

ISBN 978-985-595-753-0.

В монографии обобщены современные патогенетические основы диагностики плацентарных нарушений у беременных и нарушений церебрального статуса у новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью на основе изучения NO-синтазной недостаточности эндотелия сосудов. Использование ультразвукового исследования открывает новые возможности для профилактического акушерства в плане изучения этапов нарушения плацентарной недостаточности. Проведенные исследования состояния мозгового кровотока новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью выявили нарушения мозговой гемодинамики прямо пропорциональные степени тяжести фетоплацентарной недостаточности.

Рекомендуется для врачей ультразвуковой диагностики, акушеров-гинекологов, неонатологов и врачей других специальностей, научных работников, а также для студентов медицинских факультетов.

УДК 618.36-008.6-073.43

ББК 57.162.1

ISBN 978-985-595-753-0

© Александрович А. С., 2022

© ГрГМУ, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ	8
Глава 1	
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И МЕТОДАХ ЕЕ ДИАГНОСТИКИ.....	16
1.1 Причины возникновения фетоплацентарной недостаточности	20
1.2 Классификация фетоплацентарной недостаточности.....	23
1.3 Патогенез фетоплацентарной недостаточности	25
1.4 Морфологическая картина плаценты при фетоплацентарной недостаточности	33
1.5 Оксид азота и патогенез эндотелиальных дисфункций.....	37
1.6 Механизм эндотелиальной дисфункции	40
1.7 Способы диагностирования эндотелиальной дисфункции	41
1.8 Гомоцистеинемия как причина эндотелиальной дисфункции.....	42
1.9 Ультразвуковые методы диагностики в акушерстве	52
1.10 Физические основы и методы ультразвуковой диагностики в акушерстве	54
1.11 Определение «биофизического профиля плода»	56
1.12 Исследование кровотока в сосудах плода и маточных артериях беременной	59
1.13 Ультразвуковая диагностика синдрома задержки развития плода.....	73
1.14 Ультразвуковая плацентография.....	78
1.15 Ультразвуковая оценка околоплодных вод у беременных женщин.....	87
1.16 Нормальная ультразвуковая анатомия головного мозга новорожденных детей.....	94
1.17 История развития нейросонографии.....	96
1.18 Показания для проведения эхографии головного мозга	97

1.19 Нормальные варианты мозговых структур	98
1.20 Стандартные эхоэнцефалографические срезы	105
1.21 Допплерография сосудов головного мозга	116
Выводы	118

Глава 2

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ, ЛАБОРАТОРНАЯ, ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ И НАРУШЕНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО СТАТУСА У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	122
2.1 Объект и методы исследования	122
2.1.1 Объект исследования	122
2.1.2 Методы исследования	122
2.1.3 Объем исследования	123
2.2 Результаты исследований	133
2.2.1 Изучение вазорегулирующей функции эндотелия у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности	133
2.2.2 Изучение напряжения сдвига на эндотелии у беременных с компенсированной и субкомпен- сированной формами фетоплацентарной недостаточности в III триместре беременности	140
2.2.3 Состояние кислородтранспортной функции крови беременных с фетоплацентарной недостаточностью	142
2.2.4 Стабильные метаболиты азота, уровень продуктов про- и антиоксидантной защиты в крови беременных из групп риска по развитию фетоплацентарной недостаточности и беременных с фетоплацентарной недостаточностью	158
2.2.5 Количество циркулирующих в крови эндотелиальных клеток и их роль в изменении эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности	164

2.2.6 Агрегационная способность тромбоцитов беременных с фетоплацентарной недостаточностью	165
2.2.7 Макроскопическое исследование плаценты	167
2.2.8 Микроскопическое исследование плаценты	172
2.2.9 Морфометрическое исследование плацент	176
2.2.10 Взаимосвязь ранней адаптации новорожденных и морфологического состояния плаценты	180
2.2.11 Оценка эндотелийзависимой вазодилатации, вызванной ацетилхолином, на изолированных кольцах пупочной артерии здоровых детей	187
2.2.12 Изучение особенностей мозговых структур желудочковой системы центральной нервной системы и показателей церебральной гемодинамики с помощью цифровой нейросонографии и доплерографии у новорожденных, родившихся у матерей с компенсированной и субкомпенсированной формами фетоплацентарной недостаточности	189
2.2.13 Изучение напряжения сдвига на эндотелии у беременных из группы риска по фетоплацентарной недостаточности при приеме «Кокарнита» и при выполнении физических упражнений	192
2.2.14 Коррекция выявленных постгипоксических нарушений у новорожденных	194
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	201
ЛИТЕРАТУРА	209
Список использованных источников	209
Список опубликованных научных работ автора	222
Список опубликованных учебных пособий автора	239

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДК	– диеновые конъюгаты
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
МДА	– малоновый диальдегид
НАДФН ₂	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
ПА	– плечевая артерия
ПК	– плацентарный коэффициент
С/Дап	– систолодиастолическое соотношение в артерии пуповины
С/Дма	– систоло-диастолическое соотношение в маточной артерии
ЦЭК	– циркулирующие эндотелиальные клетки
BE	– избыток оснований
COHb	– карбоксигемоглобин
CvO ₂	– содержание кислорода в венозной крови
eNOS	– эндотелиальная NO-синтаза
Hb	– гемоглобин
HCO ₃ [–]	– гидрокарбонат
iNOS	– индуцибельная NO-синтаза
MetHb	– метгемоглобин
NF-κB	– ядерный фактор κB
nNOS	– нейрональная NO-синтаза
NO	– оксид азота
NOS	– NO-синтаза
pCO ₂	– напряжение углекислого газа
pH	– показатель кислотности
pO ₂	– напряжение кислорода
p50реал	– pO ₂ крови, соответствующее 50% степени насыщения ее кислородом при реальных условиях этих показателей

p50станд	– рО ₂ крови, соответствующее 50% степени насыщения ее кислородом при температуре 37 °С, рН 7,4, рСО ₂ 40 мм рт. ст.
SBE	– стандартный избыток оснований
SBC	– стандартный бикарбонат
SO ₂	– сатурация кислородом артериальной крови
S/D	– систоло-диастолическое соотношение
S _i	– удельная площадь интервиллезного пространства
S _f	– удельная площадь фиброзной ткани в жизнеспособных ворсинах
Pi	– пульсационный индекс
Ri	– индекс резистентности
Vmax	– максимальная скорость кровотока
Vmean	– средняя скорость кровотока
Vmin	– минимальная скорость кровотока

ВВЕДЕНИЕ

Аntenатальная охрана плода имеет важное значение для защиты здоровья женщин и их будущих детей. Благодаря этой форме профилактической медицинской помощи женщины могут учиться у квалифицированного медицинского персонала здоровому поведению во время беременности, лучше понимать новые симптомы во время беременности и родов и получать социальную, эмоциональную и психологическую поддержку в ответственный период своей жизни. Благодаря антенатальному уходу беременные женщины также могут получить консультации по правильному питанию, лечению гипертонии для предотвращения эклампсии, а также необходимости иммунизации.

Качественная дородовая помощь — один из наиболее эффективных способов предотвращения осложнений беременности. Дородовое обследование — это обычная медицинская помощь, на которую женщины могут рассчитывать во время беременности. Очень важно посещать все запланированные приемы, где тщательно обследуются и мать, и ребенок, так как во время этих посещений могут быть выявлены факторы риска и предотвращены или вылечены возможные последствия для здоровья. Чтобы обеспечить наилучший уход и здоровье во время беременности, женщина должна обратиться к акушеру-гинекологу уже в предвидении беременности.

Сегодня в большинстве стран беременным женщинам доступен стандартный пакет дородовой помощи, включающий определенные обследования и анализы. Истоки дородовой помощи в Европе можно проследить до начала XX века в Великобритании. Внедрение первой модели дородового ухода внесло существенный вклад в снижение материнской и новорожденной смертности в прошлом столетии. Его содержание и форма соответствовали знаниям и медицинским возможностям того времени. Дородовый уход включал очень небольшое количество посещений в начале беременности, в то время у врача были ограниченные возможности для диагностики и лечения. Самая высокая частота посещений была установлена в течение последнего триместра беременности.

С тех пор структура дородовой помощи в значительной степени осталась неизменной.

Однако в настоящее время многие осложнения и заболевания могут быть обнаружены на очень ранних сроках беременности, поскольку медицинские знания и технологии значительно улучшились за последние годы. Возможность раннего выявления факторов риска и выявления осложнений на 11-13 неделе беременности позволяет проводить эффективное лечение или даже профилактику заболевания. Профессор Кипрос Николаидес (Фонд фетальной медицины) разработал новую концепцию дородового ухода, которая включает в себя современные разработки и фокусируется на самых ранних неделях беременности для выявления высоких рисков. За беременными с высокими рисками необходимо очень внимательно наблюдать, а также оказывать специальную медицинскую помощь в течение всего периода беременности. С другой стороны, женщины, отнесенные к группе низкого риска в начале беременности, не нуждаются в таком частом и специализированном дородовом уходе. Эта перевернутая пирамида ухода обеспечивает гораздо более индивидуальный подход к дородовому уходу с учетом особенностей пациента и заболевания.

Регулярное посещение врача, медсестры или акушерки во время беременности позволяет женщинам получать услуги, жизненно важные для их здоровья и здоровья их будущих детей. Всемирная организация здравоохранения обновила свои рекомендации с четырех посещений в антенатальном периоде до восьми посещений, чтобы снизить перинатальную смертность и улучшить антенатальное наблюдение за беременными. Однако современные данные об антенатальном уходе за женщинами на глобальном, региональном и страновом уровнях в настоящее время сильно различаются. В большинстве стран мира беременным доступно только четыре посещения для получения квалифицированной медицинской помощи, что соответствует предыдущей рекомендации. Анализируя полученные данные на региональном уровне можно получить свидетельства о том, что даже доля женщин, получающих только четыре дородовых консультации специалистов, сильно варьируется в зависимости от страны.

Антенатальная охрана плода – одна из наиболее актуальных задач перинатологии тесно связанная со снижением перинатальной

заболеваемости и смертности. Патология плода и новорожденного предопределяет как постнатальное развитие ребенка, так и здоровье взрослого человека. В структуре перинатальной заболеваемости и смертности велика роль акушерской и экстрагенитальной патологии [1]. Очевидно, что снижение заболеваемости и смертности плода и новорожденного является важнейшей медицинской и социальной проблемой. Причинно-следственная связь между заболеваемостью беременных и состоянием здоровья их новорожденных не вызывает сомнений. Создается порочный круг: больная мать – больной ребенок – больной подросток – больная мать.

Фетоплацентарная недостаточность – ведущая причина перинатальной заболеваемости и смертности [75]. Необходимо отметить, что акушерский аспект исследования этой проблемы ограничен изучением особенностей течения беременности, моментом рождения ребенка и, в лучшем случае, весьма краткой характеристикой его состояния при рождении.

В соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения 2019 году во всем мире 2,4 миллиона младенцев умерли в течение первого месяца жизни. Ежедневно происходит около 6700 случаев смерти новорожденных, что составляет 47% всех случаев смерти детей в возрасте до 5 лет по сравнению с 40% в 1990 году.

С 1990 года мир добился существенного прогресса в обеспечении выживания детей. Во всем мире число неонатальных смертей сократилось с 5,0 миллиона в 1990 году до 2,4 миллиона в 2019 году. Однако снижение неонатальной смертности с 1990 по 2019 год было медленнее, чем снижение постнеонатальной смертности детей в возрасте до 5 лет.

В Евразийском регионе по данным Всемирной организации здравоохранения ситуация отличается сильным разнообразием. В западной и центральной частях Европы 54% всех случаев смерти детей в возрасте до 5 лет приходится на неонатальный период. В странах Центральной Азии на 1000 живорождений приходится в среднем 24 случая смерти.

Большинство всех случаев смерти новорожденных (75%) происходит в течение первой недели жизни, и около 1 миллиона новорожденных умирают в течение первых 24 часов. Преждевременные роды, осложнения, связанные с родами (асфиксия при рождении

или отсутствие дыхания при рождении), инфекции и врожденные дефекты стали причиной большинства случаев смерти новорожденных в 2017 году.

Подавляющее большинство случаев смерти новорожденных происходит в странах с низким и средним уровнем дохода. Можно улучшить показатели выживаемости и здоровья новорожденных и положить конец предотвратимым мертворождениям, обеспечив высокий охват качественной дородовой помощью, квалифицированным уходом при рождении, послеродовым уходом за матерью и ребенком, а также уходом за маленькими и больными новорожденными.

С увеличением числа родов в специализированных учреждениях (почти 80% во всем мире) открываются широкие возможности для оказания необходимой помощи новорожденным, а также выявления новорожденных высокого риска и ведения в послеродовом периоде.

Улучшение прогресса в области неонатальной выживаемости и здоровья, и благополучия младенцев требует повышения качества медицинской помощи, а также обеспечения доступности качественных медицинских услуг для маленьких и больных новорожденных.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно 15 миллионов младенцев рождаются слишком рано – это более чем 1 из 10 родившихся младенцев. Примерно один миллион детей ежегодно умирают из-за осложнений, связанных с преждевременными родами. Многие выжившие сталкиваются с пожизненной инвалидностью, включая неспособность к обучению и проблемы со зрением и слухом.

Во всем мире недоношенность является основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет. Почти во всех странах, располагающих надежными данными, показатели преждевременных родов растут.

Неравенство в показателях выживаемости во всем мире вопиющее. В странах с низким уровнем дохода половина детей, родившихся в возрасте 32 недель или младше (на 2 месяца раньше срока), умирают из-за отсутствия осуществимого и экономически эффективного ухода, такого как тепло, поддержка грудного вскармливания и базовый уход при инфекциях и затрудненном дыхании.

В странах с высоким уровнем дохода почти все эти дети выживают. Неоптимальное использование технологий в странах со средним уровнем дохода приводит к увеличению количества инвалидности среди недоношенных детей, которые переживают неонатальный период.

Проблема состояния здоровья новорожденных и детей раннего возраста очень тесно связана с одним из ключевых понятий в медицине и биологии – адаптацией, которая составляет «неотъемлемую принадлежность всего живого и характеризуется таким же многообразием, как и сама жизнь». В настоящее время следует считать доказанным тот факт, что само понятие «состояние здоровья» не может рассматриваться без учета особенностей адаптации организма к условиям окружающей среды [26]. Именно с позиций адаптации могут быть решены основные задачи педиатрии и перинатологии:

- прогнозирование риска развития заболеваний;
- превентивная терапия;
- профилактика;
- оздоровление и лечение.

Роды и ранний неонатальный период жизни представляют собой уникальное сочетание экстремальных воздействий, требующее непрерывной смены механизмов адаптации на разных уровнях саморегуляции.

Здоровье плода зависит не только от генетической программы его развития, но и от структурной полноценности плаценты и нормального функционирования системы «мать – плацента – плод». Нарушения в этой системе – основные причины осложненного течения беременности, родов, перинатальной заболеваемости и смертности вследствие снижения синтеза и дисбаланса гормонов плаценты и их предшественников материнского и плодового происхождения, нарушения процессов созревания плаценты, ограничения газообмена и метаболизма, нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока.

Плацентарная недостаточность осложняет до 60% беременностей, является универсальной реакцией фетоплацентарного комплекса на различные неблагоприятные воздействия [97].

Морфологическая картина плацентарной недостаточности разнообразна, основой возникновения хронической плацентарной

недостаточности служат дисциркуляторные расстройства, инволютивно-дистрофические процессы, патологическая незрелость плаценты, гипоплазия плаценты, диффузные воспалительные изменения в сочетании с отсутствием или слабовыраженными компенсаторно-приспособительными реакциями в плаценте [11].

Многофакторность этиологии и патогенеза этой патологии определяет не только ее распространенность, но и сложность своевременной диагностики и адекватного лечения фетоплацентарной недостаточности [42, 61, 62, 99]. Фетоплацентарная недостаточность обуславливает не только резкое увеличение перинатальной и младенческой смертности, но и многочисленные изменения в организме ребенка, которые на протяжении первых лет жизни являются причиной нарушений, происходящих в его физическом и умственном развитии, а также в повышенной соматической и инфекционной заболеваемости [48].

Среди парадоксов беременности особенно следует отметить уникальную гемореологическую ситуацию, когда артериальная кровь матери из многочисленных устьев маточно-плацентарных артерий покидает собственную сосудистую систему и омывает чужеродную в антигенном отношении поверхность ворсин плаценты [18, 24].

Эндотелиальный покров сосудов является сложной биологической системой, обладающей генетически детерминированным набором функций: барьерно-транспортной, регуляцией реологических свойств крови, пролиферативных процессов, поддержания сосудистого тонуса, иммунологических реакций [23, 24].

Решающее значение в поддержании нормального маточно-плацентарного кровотока при физиологической беременности имеет базальная секреция оксида азота в кровоток эндотелием сосудов. Синтез оксида азота имеет важное значение в кровообращении плода, так как конститутивная NO-синтаза определяется в крови вены и артерии пуповины плода.

Оксид азота (NO) продуцируются NO-синтазой из L-аргинина при участии кислорода, НАДФН₂ и принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия: вызывает релаксацию гладкой мускулатуры сосудов, угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов, угнетает макрофагальную активность, оказывает цитопротекторное действие [26, 27].

Эндотелиальная дисфункция является патологическим состоянием во время беременности и лежит в основе многих осложнений гестационного процесса. Она характеризуется изменением уровня продукции эндотелиальных факторов в фетоплацентарном комплексе в сравнении с физиологически протекающей беременностью. Основными признаками развития эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе являются: нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, повышение чувствительности сосудов к вазоактивным веществам, снижение тромборезистентных свойств сосудов (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания), активация факторов воспаления, повышение сосудистой проницаемости, дисрегуляция факторов роста.

Исследования дисфункции эндотелия сосудов пуповины новорожденных от матерей с артериальной гипертензией показали, что NO-зависимая дисфункция эндотелия носит генерализованный характер [32, 75]. Поиск показателей, которые дадут реальную возможность прогнозировать фетоплацентарную недостаточность на доклиническом этапе и управлять процессами ее упреждения, остаются по-прежнему актуальными.

При физиологически протекающей беременности плацентарные сосуды находятся в состоянии дилатации и не реагируют на сокращающие стимулы. Это обстоятельство обеспечивает равномерное поступление кислорода и питательных веществ к плоду. Рефрактерность сосудов плаценты и системы кровообращения матери в целом к вазопрессорам обеспечивается за счет возрастающей продукции эндотелиальных факторов релаксации – простаглицина и монооксида азота (NO) [15].

Структурные изменения, происходящие в сосудах в ответ на их расслабление и сокращение, лежат в основе нарушений плацентарного кровообращения [23].

Развитием плацентарной недостаточности сопровождаются практически все осложнения беременности. Так, при невынашивании беременности частота развития этой патологии составляет от 50 до 77% [6, 67], при гестозах – 32%, при экстрагенитальной патологии – 25-45% [16]. Особое место в этиологии плацентарной недостаточности принадлежит острой и хронической инфекции. Частота ее развития у беременных, перенесших вирусную и бактериальную инфекцию, составляет более 60% [30].

Выраженность клинических проявлений плацентарной недостаточности предопределяет нарушение продукции факторов, которые обеспечивают дилатацию плацентарных сосудов [35].

В клинической практике важно выделять относительную (компенсированную и субкомпенсированную) и абсолютную (декомпенсированную) плацентарную недостаточность. Компенсированная плацентарная недостаточность (фаза устойчивой гиперфункции) развивается при угрозе прерывания беременности и нетяжелых формах позднего гестоза (отеки, нефропатия I степени), в случае, если эти осложнения успешно поддаются медикаментозной коррекции. Субкомпенсированная плацентарная недостаточность (фаза начавшегося истощения компенсаторных механизмов) обычно наблюдается у женщин, у которых осложненное течение беременности развивается на фоне экстрагенитальной патологии.

Традиционно для диагностики плацентарной недостаточности используется доплеровское исследование кровотока в системе мать-плацента-плод, считающееся «золотым стандартом» [35, 57]. Однако этот метод практически бесполезен в случаях минимальной степени нарушения кровообращения.

Новейшие достижения ультразвуковой техники позволяют врачу ультразвуковой диагностики подойти к изучению возможных механизмов возникновения фетоплацентарной недостаточности, самым ранним этапом в развитии которой является эндотелиальная дисфункция [42].

Метод визуализации просвета плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения, позволяющий исследовать вазорегулирующую функцию эндотелия, пока еще не получил широкого распространения. Вместе с тем этот метод через механическую стимуляцию эндотелия периферических артерий повышенным кровотоком после артериальной окклюзии дает представление о состоянии эндотелийзависимой вазодилатации. Оценка индуцированной потоком вазодилатации проводится по измерению при реактивной гиперемии диаметра артерии.

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И МЕТОДАХ ЕЕ ДИАГНОСТИКИ

Плацента – это орган, который растет в утробе женщины во время беременности.

Когда плацента повреждается, она не в состоянии обеспечить ребенка достаточным количеством кислорода и питательных веществ из кровотока матери. Без этой жизненно важной поддержки плод не сможет полноценно развиваться, а также это может привести к низкому весу ребенка при рождении, преждевременным родам и врожденным дефектам, сопряжено с повышенным риском осложнений для женщины. Ранняя диагностика этой проблемы имеет решающее значение для здоровья как матери, так и ребенка.

Плацента – сложный биологический орган, который образуется и растет там, где оплодотворенная яйцеклетка прикрепляется к стенке матки. Основная роль плаценты заключается в том, чтобы служить связующим звеном между кровообращением плода и матери; это связь между матерью и плодом, ответственная за обеспечение развивающегося ребенка кислородом и питательными веществами при одновременном удалении продуктов жизнедеятельности. Чтобы обеспечить доставку питательных веществ растущему плоду, необходимо обеспечить адгезию плаценты и ремоделирование маточных артерий. Отличительным признаком успешной плацентации является ремоделирование маточных артерий. После оплодотворения образуется бластоциста, состоящая из внутренней клеточной массы, которая в конечном итоге станет плодом, и внешней оболочки, называемой трофобластом, которая становится плодной частью плаценты. Чтобы способствовать адгезии плаценты, цитотрофобласт, являющийся внутренним слоем трофобласта, секретирует матриксные металлопротеиназы, которые

разрушают прозрачную оболочку, и адгезия облегчается образованием закрепляющих ворсинок и экспрессией молекул адгезии.

Внутриутробная среда – это среда с низким содержанием кислорода, поэтому кровообращение плода должно быть гибким, чтобы адаптироваться к любым изменениям, которые происходят с маточно-плацентарной функцией. Данная гипоксическая среда стимулирует ангиогенез, в результате чего образуются сосудистые соединения между материнским кровообращением и межворсинчатым пространством. Теперь, когда создана сосудистая и питательная сеть поддержки, формируется ворсинчатый трофобласт, который состоит из материнских микроворсинок и базального слоя плода. Для поддержания функции плаценты требуется большое количество энергии, на что указывает тот факт, что в обычном физиологическом состоянии плацента потребляет примерно 70% глюкозы и 40% кислорода, которые обычно поступают в матку. Следовательно, для достижения оптимального роста и развития плода поступление питательных веществ в матку должно превышать потребность плаценты, чтобы оставались остаточные питательные вещества для использования плодом. Таким образом, любой компромисс в доставке питательных веществ в матку влияет на доставку питательных веществ плоду. Плаценте требуется большое количество энергии и кислорода для снабжения как растущего плода, так и самой плаценты. Следовательно, любое ограничение в питательных веществах может повлиять на рост плода во время нахождения в матке. Такое состояние известно как синдром задержки развития плода.

Пуповина соединяет плаценту и плод, она позволяет крови течь от матери к ребенку и обратно. Кровь матери и кровь ребенка фильтруются через плаценту, но на самом деле они никогда не смешиваются.

Основные задачи плаценты:

- перемещать кислород в кровоток ребенка;
- уносить углекислый газ из кровотока ребенка;
- передавать питательные вещества ребенку;
- передают отходы для утилизации в организм матери.

Плацента также играет важную роль в выработке гормонов. Она же защищает плод от вредных бактерий и инфекций.

Здоровая плацента продолжает расти на протяжении всей беременности.

Недостаточная функция плаценты чаще всего описывается термином «фетоплацентарная недостаточность» в медицинском сообществе; однако неоднократные исследования выявили проблему, заключающуюся в том, что не существует стандартизированного определения или консенсуса для патогномоничных признаков, относящихся к плацентарной недостаточности. Именно вследствие этого в литературе описывается достаточно проблем, стоит вопрос изучения плацентарной недостаточности. Однако общее понимание таково: плацентарная недостаточность – это процесс, при котором происходит прогрессирующее ухудшение функционирования плаценты до такой степени, что передача кислорода и питательных веществ плоду через нее уменьшается, что приводит к декомпенсированной гипоксии и ацидозу. Этот процесс ведет к гипоксемии плода, которая затем стимулирует снижение его метаболических потребностей, чтобы сохранить те питательные вещества, которые уже доступны. Это в итоге приводит к задержке внутриутробного развития плода.

Фетоплацентарная недостаточность – серьезное осложнение беременности. Это происходит, когда плацента не развивается должным образом или повреждена. Такое нарушение кровотока характеризуется уменьшением кровоснабжения матери. Осложнение также может возникнуть, когда кровоснабжение матери недостаточно увеличивается к середине беременности.

Фетоплацентарная недостаточность известна как дисфункция плаценты, относится к заболеванию, при котором кислород и питательные вещества недостаточно передаются плоду через плаценту во время беременности. При плацентарной недостаточности нарушается ремоделирование сосудов плаценты, то есть трансформация мелких спиральных маточных артерий в крупные плацентарные сосуды для обеспечения адекватного кровоснабжения плаценты. В результате функционирование плаценты постепенно ухудшается. Этот процесс влияет на плацентарный кровоток, приводя к гипоксемии плода, или низкому уровню кислорода в крови, и ограничению роста плода.

Фетоплацентарная недостаточность обычно поражает около 10% всех беременностей. Это серьезное осложнение, которое

потенциально может вызвать преждевременные роды (начинаются до 37-й недели беременности), преэклампсию (то есть высокое кровяное давление во время беременности, сопровождающееся признаками повреждения других органов, таких как печень и почки), синдром задержки развития плода и мертворождение (внутриутробная смерть) плода.

Недоношенность – основная причина перинатальной смертности. Также одной из причин ее является такое осложнение беременности, как синдром задержки развития плода. Для плода с синдромом задержки развития риск самопроизвольных преждевременных родов в три раза выше по сравнению с плодом, который соответствует по размерам сроку гестации, а также в пять-шесть раз выше риск развития перинатальной смерти. К сожалению, у некоторых новорожденных синдром задержки развития плода выявляется только после родов.

Фетоплацентарная недостаточность представляет собой симптомокомплекс, при котором возникают различные нарушения как со стороны плаценты, так и со стороны плода вследствие разных заболеваний и акушерских осложнений. Многообразие вариантов проявления фетоплацентарной недостаточности, частота и тяжесть осложнений для беременной и плода, преобладающее нарушение той или иной функции плаценты зависят от срока беременности, силы, длительности и характера воздействия повреждающих факторов, а также от стадии развития плода и плаценты, степени выраженности компенсаторно-приспособительных возможностей системы «мать – плацента – плод» доплерографии.

Впервые понятие о фетоплацентарной недостаточности появилось в современном акушерстве в 1973 году благодаря I Международному симпозиуму, посвященному именно этой проблеме [94]. Известно, что в странах СНГ ежегодно более 500 тыс. беременных не вынашивают ребенка до срока, а мероприятия по медикаментозному сохранению беременности во многих случаях не дают желаемого результата, что весьма негативно сказывается на здоровье плода и новорожденного (хроническая внутриутробная гипоксия, недоношенность, гипотрофия, перинатальная смертность, двигательные нарушения, поражения центральной нервной системы, отставание в развитии) [12, 22, 29, 73, 93].

1.1 Причины возникновения фетоплацентарной недостаточности

На сегодняшний день основные этиологические факторы, которые могут привести к фетоплацентарной недостаточности, изучены не в полной мере и продолжают исследоваться. Известны сопутствующие материнские факторы риска, которые включают преэклампсию или другие гипертензивные расстройства у матери, употребление ею сигарет, наркотиков, включая кокаин или героин, употребление женщиной алкоголя, первородство, пожилой возраст матери и предшествующий анамнез родов новорожденных с синдромом задержки развития плода.

Основные причины фетоплацентарной недостаточности, как правило, являются результатом нарушений перфузии или кровоснабжения плаценты. Любые ограничения в плацентарном кровотоке могут привести к гипоксемии, которая активирует белки, участвующие в свертывании крови (факторы свертывания), и способствует отложению фибрина (белка, циркулирующего в крови, ответственного за контроль кровотечения) внутри плаценты. При таких обстоятельствах передача питательных веществ развивающемуся плоду сводится к минимуму.

Кроме того, уменьшение площади поверхности плаценты, которая интегрируется в стенки матки, также может быть связано с плацентарной недостаточностью. При отслойке плаценты, когда площадь поверхности плаценты значительно уменьшается, могут возникнуть серьезные осложнения беременности. Чрезмерное кровотечение или кровопотеря и недостаточное питание ребенка являются одними из распространенных осложнений отслойки плаценты.

С гистопатологической точки зрения фетоплацентарную недостаточность можно определить при наличии фиброза ворсинок хориона, маточно-плацентарного тромбоза, инфарктов плаценты, отложений фибрина или уменьшения количества и площади поверхности ворсинчатого капиллярного дерева. Следует отметить, что инфаркты плаценты могут быть нормальным явлением, поскольку они наблюдаются примерно в 25% беременностей на нормальных сроках; однако было показано, что увеличение инфаркта плаценты связано с плацентарной недостаточностью и, следовательно, с развитием синдрома задержки развития плода.

Как магниторезонансная томография, так и ультразвуковые исследования, направленные на выявление плацентарной недостаточности, продемонстрировали уменьшение площади и объема плаценты, а также увеличение толщины плаценты, в дополнение к плацентам шаровидной формы на магниторезонансной томографии.

На плацентацию (формирование плаценты внутри матки) может отрицательно повлиять латерализация, когда плацентация происходит на одной стороне, а не имплантируется централизованно, поскольку кровь распределяется неравномерно и тем самым влияет на распределение необходимых питательных веществ для плода.

Фетоплацентарная недостаточность может развиваться под влиянием многих других причин. Так, нарушения формирования и функции плаценты могут быть обусловлены заболеваниями сердца и сосудистой системы беременной (пороки сердца, недостаточность кровообращения, артериальная гипертензия и гипотензия), патологией почек, печени, легких, крови, хронической инфекцией, заболеваниями нейроэндокринной системы (сахарный диабет, гипо- и гиперфункция щитовидной железы, патология гипоталамуса и надпочечников) и целым рядом других патологических состояний. При анемии фетоплацентарная недостаточность обусловлена снижением уровня железа как в материнской крови, так и в самой плаценте, что приводит к угнетению активности дыхательных ферментов и транспорта железа к плоду. При сахарном диабете нарушается метаболизм, выявляются гормональные расстройства и изменения иммунного статуса. Склеротическое поражение сосудов приводит к уменьшению поступления артериальной крови к плаценте. Важную роль в развитии фетоплацентарной недостаточности играют различные инфекционные заболевания, особенно протекающие в острой форме или обостряющиеся во время беременности. Плацента может быть поражена бактериями, вирусами, простейшими и другими возбудителями инфекции [21, 35, 71].

Немаловажное значение в формировании фетоплацентарной недостаточности играет патология матки – эндометриоз, гипоплазия миометрия, пороки развития матки (седловидная, двурогая). Фактором риска фетоплацентарной недостаточности следует считать миому матки. Однако риск фетоплацентарной недостаточности у беременных с миомой матки различен. К группе с высоким риском относят первородящих в возрасте 35 лет и старше с преимущест-

венно межмышечным расположением миоматозных узлов больших размеров, особенно при локализации плаценты в области расположения опухоли. Группу с низким риском фетоплацентарной недостаточности составляют молодые женщины до 30 лет без тяжелых экстрагенитальных заболеваний, с небольшими миоматозными узлами преимущественно подбрюшинного расположения в дне и теле матки.

Курение, употребление алкоголя и рекреационное употребление наркотиков, например кокаина или героина, во время беременности – дополнительные факторы риска. Исследования, анализирующие доплеровские скорости кровотока в разных сосудах плода и матери, курившие во время беременности, продемонстрировали снижение скорости кровотока. Это указывает на то, что воздействие никотина может привести к изменению сосудистой сети плаценты. Наконец, некоторые лекарства, такие как антинеопластические препараты, используемые для лечения рака (например, кризотиниб, сунитиниб, доксорубицин), или противоэпилептические средства, которые используются для лечения судорог (например, вальпроевая кислота, фенитоин), также могут влиять на рост плода.

Любое состояние матери, которое может привести к нарушению внутриутробного кровообращения, подвергает плод риску развития плацентарной недостаточности. Экстремальные значения индекса массы тела матери, включая недостаточное питание, также связаны с развитием синдрома задержки развития у новорожденных.

Для каждой отдельной беременности этиология плацентарной недостаточности остается индивидуальной, однако существуют общие предрасполагающие механизмы ее развития: фетоплацентарная недостаточность связана со снижением кровотока через пуповину к плоду и является вторичной по отношению к повышенному пупочно-плацентарному сосудистому сопротивлению. Это повышенное сопротивление может быть визуализировано в виде аномальных сигналов доплеровской скорости кровотока в артерии пуповины. Причинами увеличения пупочно-плацентарного сосудистого сопротивления могут быть аномалия внедрения ворсинок в плацентарную мембрану, нарушение перфузии между пупком и плацентой или уменьшение маточно-плацентарного кровотока. Исследования доплерографии в артерии пуповины показали, что степень повреждения плаценты напрямую связана со степенью повреждения плода во время беременности.

1.2 Классификация фетоплацентарной недостаточности

Фетоплацентарную недостаточность целесообразно классифицировать с учетом состояния защитно-приспособительных реакций. При компенсированной форме фетоплацентарной недостаточности имеют место начальные проявления патологического процесса в фетоплацентарном комплексе. Защитно-приспособительные механизмы активизируются и испытывают определенное напряжение, что создает условия для дальнейшего развития плода и прогрессирования беременности. При адекватной терапии и ведении родов возможно рождение здорового ребенка [13, 17, 21, 80, 100].

Субкомпенсированная форма фетоплацентарной недостаточности характеризуется усугублением тяжести осложнения. Защитно-приспособительные механизмы испытывают предельное напряжение (возможности фетоплацентарного комплекса при этом практически исчерпаны), что не позволяет обеспечить их реализацию в достаточной степени для адекватного течения беременности и развития плода. Увеличивается риск возникновения осложнений для плода и новорожденного.

При декомпенсированной форме фетоплацентарной недостаточности имеет место перенапряжение и срыв компенсаторно-приспособительных механизмов, которые уже не обеспечивают необходимых условий для дальнейшего нормального прогрессирования беременности. В фетоплацентарной системе происходят необратимые морфофункциональные нарушения. Существенно возрастает риск развития тяжелых осложнений для плода и новорожденного (включая их гибель). Клиническая картина фетоплацентарной недостаточности проявляется в нарушениях основных функций плаценты.

Установлено, что длительно существующая при фетоплацентарной недостаточности дисфункция плаценты приводит к нарушению нормального функционирования системы «мать – плацента – плод» со значительными изменениями основных видов обмена веществ между матерью и плодом.

Плацентарная недостаточность встречается при невынашивании в 50-77% случаев, при гестозе – в 32%, при сочетании беременности с экстрагенитальной патологией – в 25-45%, у беременных, перенесших вирусную и бактериальную инфекцию, – более чем

в 60% наблюдений [26, 38, 39, 55, 58, 59, 60, 78, 104, 119]. Фетоплацентарная недостаточность обуславливает 68,8% мертворождений, 45,6% перинатальной смертности и 40% заболеваемости новорожденных, являясь основной причиной перинатальной патологии [74]. В структуре перинатальной заболеваемости и смертности существенная доля принадлежит осложнениям, вызванным плацентарной недостаточностью. К ним относятся синдром задержки роста плода и острая и хроническая гипоксия плода [2, 21]. Ранняя плацентарная недостаточность, возникающая при нарушениях процесса плацентации и приводящая к незрелости плаценты, – одна из причин привычного невынашивания беременности [28, 61, 62].

Сведения об активности глутатионзависимой антиоксидантной системы и ее генетическом полиморфизме в плаценте при различной патологии в основном касаются невынашивания беременности [7, 9, 102], гестоза [11], аномальной беременности по врожденным порокам развития [11, 148]. При наличии определенных нарушений структуры генов GST происходит истощение глутатионзависимой антиоксидантной защиты, угнетение детоксицирующей функции плаценты, а также усиливается токсическое действие продуктов перекисного окисления липидов на биомембраны клеток, что приводит к развитию фетоплацентарной недостаточности и рождению детей с низкой оценкой по шкале Апгар.

По данным института генетики и цитологии Национальной академии наук Республики Беларусь, делеции в генах суперсемейства глутатион-S-трансфераз GSTM1 и/или GSTT1 ассоциированы с развитием плацентарной недостаточности ($p < 0,0001$) и синдрома задержки роста плода ($p = 0,05$). При хронической фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода в плацентах родильниц выявлена высокая частота генотипов с делециями GSTM1 и GSTT1, что свидетельствует о снижении дыхательной функции плаценты при ноль-полиморфизме в GSTM1 и/или GSTT1 ($p < 0,0001$; OR=17,85, 95% CI 5,54-57,3). Возникновение синдрома задержки роста плода в значительной степени связано с полиморфизмом гена GSTP1. При задержке роста плода ($p = 0,015$) и рождении новорожденных в асфиксии ($p = 0,013$) статистически чаще выявлены функционально ослабленные генотипы GSTP1 D. Курение в сочетании с функционально ослабленными генотипами GSTP1 D

в плаценте является одним из факторов риска развития фетоплацентарной недостаточности ($p=0,033$), что подтверждают обратная корреляция носительства аллелей GSTP1 D с весом новорожденного ($p=0,002$) и прямая корреляция со степенью гипотрофии при синдрома задержки роста плода ($p=0,00005$) [11, 41, 119].

1.3 Патогенез фетоплацентарной недостаточности

Фетоплацентарная система (лат. *fetus* – потомство, плод). Основные компоненты фетоплацентарной системы – кровеносные системы матери и плода и объединяющая их плацента. В состав фетоплацентарной системы также входят надпочечники матери и плода, в которых синтезируются предшественники стероидных гормонов плаценты, печень плода и печень матери, участвующие в метаболизме гормонов плаценты, почки матери, выводящие продукты метаболизма плаценты.

Морфогенез плаценты во многом зависит от развития маточно-плацентарного кровотока. Согласно данным морфологических исследований, с 16-18-го дня беременности наблюдается процесс инвазии интерстициального цитотрофобласта. На 5-6-й неделе процессы инвазии приобретают наиболее интенсивный характер с появлением клеток внутрисосудистого цитотрофобласта в просвете эндометриальных сегментов спиральных артерий. Первая волна инвазии цитотрофобласта способствует расширению и вскрытию спиральных артерий в межворсинчатое пространство, что обеспечивает начало и прирост маточно-плацентарного кровотока. К исходу 10-й недели на всей площади *decidua basalis* образуется система зияющих маточно-плацентарных артерий с широким просветом и постоянным кровотоком. Первая волна инвазии цитотрофобласта затухает в течение 11-14-ти недель.

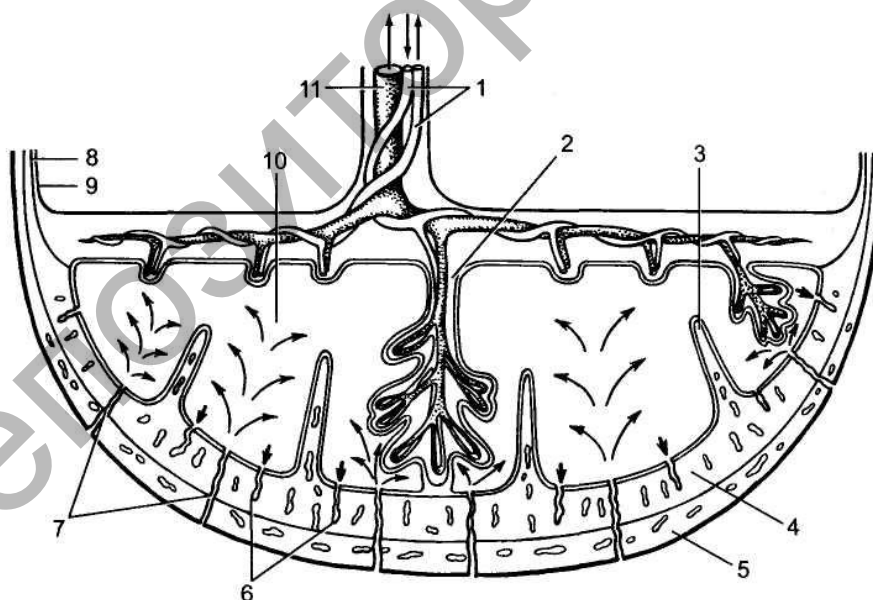
На 16-18-й неделе беременности начинается *вторая волна* инвазии цитотрофобласта за счет миграции внутрисосудистого цитотрофобласта в глубь стенок миометриальных сегментов спиральных артерий, что сопровождается разрушением эластомышечных компонентов сосудов и замещением их фибриноидом. В это же время наблюдается проникновение интерстициального цитотрофобласта в миометрий для активации изменений в сосудистой стенке со стороны адвентициальной оболочки.

В результате деструкции мышечных элементов эндо- и миометральных сегментов спиральных артерий происходит значительное расширение их просвета и теряется способность отвечать на воздействие вазопрессорных факторов, что обеспечивает дальнейший прирост маточно-плацентарного кровотока.

Предполагается, что управляющую роль в этом сложном процессе выполняют децидуальные клетки, продуцирующие местнодействующие регуляторы пролиферации и инвазии цитотрофобласта.

Происходящие изменения в стенках спиральных артерий следует рассматривать как адаптационный физиологический процесс, направленный на обеспечение непрерывного адекватного притока крови к межворсинчатому пространству.

К 10-12-й неделе физиологически протекающей беременности заканчивается период плацентации, который характеризуется васкуляризацией ворсин и превращением вторичных ворсин в третичные. Основной структурной единицей плаценты становится котиледон, образованный стволовой ворсиной с разветвлениями, содержащими сосуды плода. Центральная часть котиледона образует полость, окруженную ворсинами второго и третьего порядка. В зрелой плаценте их насчитывается от 30 до 50 (рисунок 1.1).



1 – артерии пуповины; 2 – стволовая ворсина; 3 – децидуальная перегородка; 4 – децидуальный слой; 5 – миометрий; 6 – вены; 7 – спиральные артерии; 8 – хорион; 9 – амнион; 10 – межворсинчатое пространство; 11 – вена пуповины

**Рисунок 1.1. – Структура плаценты
и маточно-плацентарного кровообращения**

Межворсинчатое пространство с плодовой стороны образовано хориальной пластинкой и прикрепленными к ней ворсинами, а с материнской стороны оно ограничено базальной пластинкой, децидуальной оболочкой и отходящими от нее септами.

Спиральные артерии, которые являются конечными ветвями маточной и яичниковой артерий, питающих матку, открываются в межворсинчатое пространство 120-150 устьями. В результате гестационной перестройки спиральных артерий обеспечивается постоянный приток материнской крови, богатой кислородом, в межворсинчатое пространство.

За счет разницы давления, которое выше в материнском артериальном русле по сравнению с межворсинчатым пространством, кровь, насыщенная кислородом, из устьев спиральных артерий направляется через центр котиледона к ворсинам, достигает хориальной пластинки и по разделительным септам возвращается в материнский кровоток через венозные устья.

Густая сеть терминальных и промежуточных ворсин образует капиллярное звено маточно-плацентарного кровотока, где через плацентарный барьер происходит диффузия газов и обмен питательных веществ между кровью матери и плода.

Отток крови из межворсинчатого пространства происходит через венозные устья, большинство из которых расположено вблизи септ, разделяющих котиледоны. Венозные устья и коллекторы не подвергаются гестационной перестройке, сохраняют эндотелиальную выстилку и отдельные гладкомышечные клетки.

Вены плацентарного ложа из верхней части тела матки переходят в гроздевидное сплетение, а из нижней части – в систему маточной вены, образуя многочисленные анастомозы.

Нарушение кровотока в отдельных сосудах не всегда приводит к значительному уменьшению кровоснабжения плаценты, так как оно компенсируется за счет коллатерального кровотока. Если коллатеральное кровообращение выражено недостаточно, развиваются нарушения микроциркуляции, ишемия и дегенерация участков плаценты [55, 56].

Одним из основных факторов, определяющих функцию, является проницаемость плаценты, обеспечивающая все виды обмена между матерью и плодом. Нарушение проницаемости плаценты – основная причина повреждений плода при осложнениях

беременности. Проницаемость плаценты зависит от строения ее ворсин, химических свойств веществ и величины перфузии плаценты. Проницаемость облегчается за счет наличия в местах расположения трофобласта над капиллярами плодовой части плаценты синцитиокапиллярных мембран, лишенных микроворсин. Вещества с молекулярной массой менее 100 легко проникают через плаценту, переход через нее веществ с молекулярной массой более 1000 затруднен. Вещества, растворимые в жирах (например, стероиды), легче проходят через плаценту, чем водорастворимые вещества той же молекулярной массы. В последнем триместре беременности кровоток в матке увеличивается до 750 мл/мин, давление крови в спиральных артериях матки составляет 80 мм рт. ст., в венах – 10 мм рт. ст., перфузионное давление (разница между давлением в артериях и венах матки), обеспечивающее обмен крови матери и плода в межворсинчатом пространстве, достигает 70 мм рт. ст., то есть примерно такое же, как в капиллярах органов матки.

Молекулы воды, кислорода и двуокиси углерода свободно проходят через плаценту. Переход кислорода через плаценту к плоду обеспечивается более высокой концентрацией гемоглобина в крови плода и большой способностью гемоглобина плода поглощать кислород. Концентрация кислорода в крови плода выше, чем у матери. Давление его в тканях плода составляет 7,6 мм рт. ст., во внеклеточной жидкости – 2,3 мм рт. ст. Двуокись углерода в крови матери и плода диссоциирует одинаково. Глюкоза легко проникает через плаценту благодаря образованию с белком комплекса, легко растворимого в жирах. Плацента поглощает много глюкозы, в ранние сроки беременности она используется для синтеза гликогена, в поздние сроки основное количество глюкозы идет на процессы гликолиза и образование энергии. Обмен белка у плода происходит в 10 раз активнее, чем у матери, и плацента выводит аминокислоты значительно быстрее, чем материнская печень. Высокий уровень свободных аминокислот у плода является свидетельством анаболического метаболизма, концентрация аминокислот в крови плода примерно в 5 раз выше, чем в крови матери. Свободные жирные кислоты легко проникают через плаценту, и уровень их у плода и матери примерно одинаков. Высока проницаемость плаценты для железа, поэтому уровень гемоглобина у плода может быть нормальным даже при железодефицитной анемии у матери. Легко переходят через плаценту также кальций и йод.

Знание основных звеньев патогенеза фетоплацентарной недостаточности является фундаментом правильной диагностики, лечения и профилактики этого осложнения беременности.

В развитии фетоплацентарной недостаточности можно выделить несколько взаимосвязанных патогенетических факторов:

- недостаточность инвазии цитотрофобласта;
- патологическое изменение маточно-плацентарного кровообращения;
- нарушение фетоплацентарного кровотока;
- незрелость ворсинчатого дерева;
- снижение защитно-приспособительных реакций;
- поражение плацентарного барьера [55, 56].

Один из наиболее значимых патогенетических факторов, приводящих к развитию фетоплацентарной недостаточности, – недостаточность инвазии цитотрофобласта. Если к окончанию I триместра беременности не полностью реализуется первая волна инвазии, то это приводит к тому, что уже с ранних сроков беременности имеет место сниженный объем притекающей материнской крови к плаценте. При недостаточности второй волны инвазии цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий, сосуды сохраняют эндотелий, среднюю оболочку и эластические мембраны. Узкий просвет спиральных артерий, их резистентность и чувствительность к сосудодвигательным раздражителям препятствуют нормальному кровотоку, что не обеспечивает адекватного прироста маточно-плацентарного кровообращения и в конечном итоге приводит к уменьшению кровоснабжения плаценты и ишемии ворсин.

Нарушение кровотока в спиральных артериях сопровождается также геморрагическими нарушениями и в межворсинчатом пространстве. Патология спиральных артерий может привести как к преждевременной отслойке плаценты, так и к ее острому геморрагическому инфаркту [49, 68, 69].

Следует учитывать, что система кровоснабжения матки является лишь частью общей системы кровообращения организма женщины. Исходя из этого, патология маточно-плацентарного кровотока может расцениваться как одно из регионарных проявлений дисадаптации материнского организма и регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы (вегетативная нервная система,

система ренин – ангиотензин, серотонин, брадикинин, катехоламины, простагландины и др.), которые изменяют тонус сосудов и реологические свойства крови. В основе происходящих нарушений кровотока заложены морфофункциональные изменения сосудистой системы и отдельных ее компонентов, а особое значение отведено расстройствам в бассейне спиральных артерий и в межворсинчатом пространстве.

Нарушение маточно-плацентарного кровотока характеризуется рядом важнейших факторов. Одним из них является снижение притока к межворсинчатому пространству. Наиболее важная, но не единственная причина этого – отсутствие гестационной перестройки миометриальных сегментов спиральных артерий в результате недостаточности второй волны инвазии цитотрофобласта.

Определенную роль в уменьшении интенсивности кровотока в маточно-плацентарных сосудах играют также артериальная гипотензия, низкая локализация плаценты, пороки сердца у беременных и снижение сократительной активности миокарда.

Принимая во внимание, что уровень газообмена в большей степени обусловлен скоростью кровотока в сравнении с диффузионными свойствами ворсинчатого дерева, замедление кровотока в спиральных артериях и межворсинчатом пространстве приводит к снижению газообмена между кровью матери и плода.

Не менее важное значение в нарушении маточно-плацентарного кровотока имеет и затруднение оттока крови из межворсинчатого пространства, которое отмечается при сердечно-сосудистых и легочных заболеваниях, гипертонусе и повышенной сократительной активности матки. На этом фоне происходит существенное замедление циркуляции крови в межворсинчатом пространстве, сопровождающееся возрастанием давления в межворсинчатом пространстве до уровня, превышающего системное артериальное давление, что служит серьезным препятствием для поступления крови по спиральным артериям.

В контексте нарушений гемодинамики в маточно-плацентарном комплексе при возникновении фетоплацентарной недостаточности особое значение приобретает тот факт, что для системы гемостаза при беременности характерно повышение активности свертывающей системы крови. На этом фоне под действием повреждающих факторов в сочетании с недостаточностью адаптационно-

компенсаторных механизмов в фетоплацентарной системе происходит нарушение синтеза и баланса простациклина и тромбосана A₂ в сторону последнего. Это приводит к тромбообразованию, гиперкоагуляции, повышению вязкости крови, отложению фибрина, снижению микроциркуляции, развитию тканевой ишемии, гиповолемии, повышению периферического сосудистого сопротивления. Указанные нарушения касаются всей системы «мать – плацента – плод».

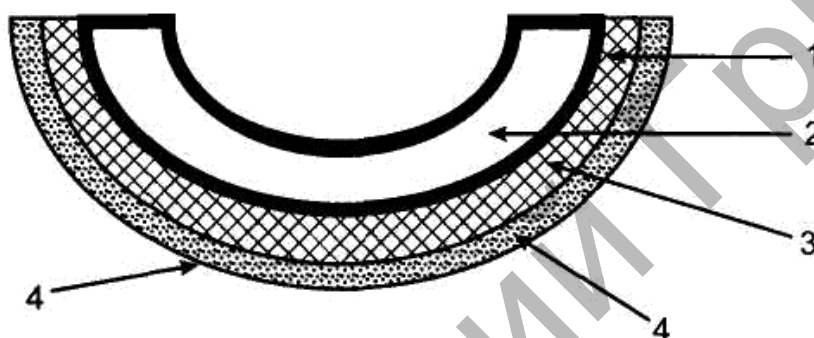
Регуляция фетоплацентарного кровотока обеспечивается теми же факторами, что и маточно-плацентарный кровоток. Под влиянием патологических факторов происходит снижение кровообращения в артериях пуповины, хориальной пластинки и опорных ворсин, что сопровождается картиной облитерационной ангиопатии и редукции капиллярного кровотока. В результате гипоксии и активизации ворсинчатого цитотрофобласта дистально расположенные ворсины полностью замуровываются фибриноидом, что является следствием прекращения кровообращения в их капиллярах. Выключение замурованных фибриноидом ворсин из межворсинчатого кровотока приводит к нарушению газообмена, расстройству функции плаценты и развитию фетоплацентарной недостаточности.

Плацентарный барьер, который состоит из синцитиального трофобласта, базальной пластинки, стромы ворсин хориона, эндотелия капилляров, осуществляет функциональное взаимодействие между маточно-плацентарным кровотоком и фетоплацентарным кровотоком. Проницаемость плацентарного барьера во многом обусловлена равновесием между перекисным окислением липидов и системой антиоксидантной защиты в организме матери и плода. При развитии фетоплацентарной недостаточности в результате гипоксии усиливается перекисное окисление липидов на фоне снижения антиоксидантной активности, что является одной из важных причин повреждения клеточных мембран плаценты.

Дополнительными патогенетическими факторами, ведущими к формированию фетоплацентарной недостаточности, выступают нарушение созревания ворсинчатого дерева, при котором отмечается уменьшение количества терминальных ворсин, и недостаточная их васкуляризация, а также расстройство адаптационно-компенсаторных механизмов в системе «мать – плацента – плод» в ответ на патологический процесс.

Поражение плацентарного барьера под влиянием патологических факторов также относят к одному из патогенетических механизмов развития фетоплацентарной недостаточности.

Плацентарный барьер, состоящий из эпителиального покрова ворсин, общего базального слоя синцитиотрофобласта и эндотелиоцита прилежащего капилляра, а также цитоплазматического слоя эндотелиоцита, осуществляет функциональное взаимодействие между маточно-плацентарным кровотоком и фетоплацентарным кровотоком (рисунок 1.2). Строение плацентарного барьера обеспечивает интенсивный газообмен и транспорт питательных веществ между материнским и плодовым кровотоком.



- 1 – эндотелий капилляров терминальных ворсин; 2 – капилляр ворсины;
3 – синцитиотрофобласт; 4 – эпителиальный покров ворсин

Рисунок 1.2. – Строение плацентарного барьера

Функционирует несколько путей транспорта веществ через плацентарный барьер:

- *Диффузия* обеспечивает перемещение газов, липидов, жирорастворимых витаминов и некоторых лекарств через мембраны из области их высокой концентрации в область более низкой за счет движения молекул.

- *Облегченная диффузия* осуществляет транспорт углеводов и аминокислот. Особые молекулы-носители захватывают эти вещества из плазмы крови матери (область высокой концентрации) и переносят их через плацентарный барьер в плодовой кровоток (область низкой концентрации).

- *Активный транспорт* позволяет переносить вещества в противоположном концентрационному градиенту направлении. Такой вид транспорта реализуется с потреблением энергии, так как переносимые этим путем аминокислоты, белки, витамины и

микроэлементы (кальций, железо и др.) предварительно подвергаются в цитоплазме синцитиотрофобласта и эндотелиоцита определенным химическим реакциям и перемещаются через плацентарный барьер с помощью молекул-носителей.

- *Пиноцитоз* способствует продвижению через плацентарный барьер белков плазмы, иммуноглобулинов и гормонов. Механизм пиноцитоза заключается в том, что образующиеся мембранные инвагинации захватывают переносимые вещества и трансформируются в пузырьки, которые перемещаются через все слои плацентарного барьера и вскрываются на его противоположной стороне.

- *Дефекты плацентарной мембраны* позволяют перемещаться через плацентарный барьер материнским и плодовым клеткам крови, а также возбудителям некоторых инфекций.

- *Объемный перенос веществ* осуществляется за счет гидростатического или осмотического градиента. Таким способом перемещается вода и растворенные электролиты.

На регуляцию проницаемости плацентарного барьера оказывают влияние ряд ферментов. Проницаемость клеточных мембран обусловлена также равновесием между перекисным окислением липидов и системой антиоксидантной защиты в организме матери и плода. При развитии фетоплацентарной недостаточности в результате нарушения обмена углеводов и липидов усиливается перекисное окисление липидов на фоне снижения антиоксидантной активности, что является одной из важных причин повреждения клеточных мембран плаценты и нарушения их проницаемости.

В результате действия повреждающих факторов в I-II триместре развитие фетоплацентарной недостаточности может быть обусловлено преобладающим поражением плацентарного барьера.

1.4 Морфологическая картина плаценты при фетоплацентарной недостаточности

Морфологическая картина плаценты при фетоплацентарной недостаточности характеризуется дегенеративно-дистрофическими изменениями, изменением проницаемости стромы ворсин, признаками нарушения созревания ворсин и рядом других нарушений.

Часто развитие фетоплацентарной недостаточности сопровождается уменьшением морфометрических параметров плаценты (масса, объем, площадь материнской поверхности), что свидетельствует о нарушении ее компенсаторных возможностей. Чаще, чем в норме, встречается эксцентричное или оболочечное прикрепление пуповины. Среди патоморфологических проявлений фетоплацентарной недостаточности в плаценте чаще всего встречаются инфаркты, отложения фибриноида со стороны межворсинчатого пространства, фибриноидное перерождение эпителия ворсин, стромы и стенок сосудов, коллагенизация стромы, уменьшение количества кровеносных сосудов в стволовых и терминальных ворсинах, увеличение симпластических почек с признаками дистрофии, морфологическая незрелость плаценты, диссоциированное развитие котиледонов. Уменьшается объем и количество терминальных ворсин, выявляется их гипоплазия, снижается площадь просвета капилляров ворсин. Имеет место тромбоз капилляров, кровоизлияния, отек стромы ворсин, инфаркты, межворсинчатые тромбы. Вследствие застоя крови, повышенного отложения фибриноида, образования петрификатов и инфарктов ворсин происходит уменьшение объема межворсинчатого пространства, что влечет за собой нарушение гемодинамики [34, 68, 69].

В последнее десятилетие признана роль эндотелиальной дисфункции в развитии патогенетических изменений при фетоплацентарной недостаточности. Среди так называемых парадоксов беременности особого внимания заслуживает уникальная гемореологическая ситуация, когда артериальная кровь матери из многочисленных устьев маточно-плацентарных артерий покидает собственную сосудистую систему и омывает чужеродную в антигенном отношении поверхность ворсин плаценты. Эндотелиальный покров сосудов является сложной биологической системой, обладающей генетически детерминированным набором функций: барьерно-транспортной, регуляции агрегатного состояния крови, поддержания сосудистого тонуса, иммунологические реакции, регуляция пролиферативных процессов, метаболической [29].

Эндотелий, однослойный пласт специализированных клеток мезенхимного происхождения, выстилает кровеносные сосуды, лимфатические сосуды, полости сердца. Вес эндотелия в организме человека сопоставим с весом печени (1,5-1,8 кг), непрерывный

монослой – 7 км, по площади – площадь футбольного поля либо шести теннисных кортов.

Дисфункция эндотелия – дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение в системе эндотелийзависимых процессов. Основы развития эндотелиальной дисфункции в системе «мать – плацента – плод» закладывается в первом триместре беременности. Наличие и сочетание предрасполагающих факторов приводят к активации естественных киллеров эндометрия CD56⁺, продукции симметричных антител и переходу на Th1-тип иммунного ответа. Следствием изменения иммунного гомеостаза в зоне развивающегося плодного яйца является неполноценная первая и вторая волны инвазии трофобласта в стенку матки. Неполноценная инвазия ворсин трофобласта в стенку матки приводит к нарушению гестационной перестройки спиральных артерий, сохранению мышечного слоя, неполной замене его фибриноидом. Это позволяет сохранить способность спиральных артерий отвечать вазоконстрикцией на сосудосуживающие стимулы. Стойкая вазоконстрикция спиральных артерий приводит к локальной ишемии хориона и является пусковым моментом в развитии эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе. Локальная ишемия хориона вызывает развитие оксидантного стресса, активацию тромбоцитов и выброс вазоконстрикторных агентов, что соответствует стадии гиперактивации эндотелиальной дисфункции. Присоединение локального синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и стойкой вазоконстрикции характеризует стадию напряжения.

Для сохранения равновесия в системе гемодинамики и для поддержания трансапиллярного обмена видится несколько условий, в реализации которых участвуют химические факторы сосудистой стенки, клетки крови, «плавающие» регуляторы кровотока.

Во-первых, обеспечение определенного уровня гидростатического давления в сосуде, без чего невозможны непрерывное движение крови и обменная функция между кровью и тканями.

Во-вторых, обеспечение непрерывности кровотока. Спазм сосуда, образование микротромбов, скопление клеток в каком-то участке микроциркуляторного ложа должны устраняться незамедлительно.

В-третьих, репарация поврежденной сосудистой стенки. Включение физических и биохимических механизмов: микроспазм, активация тромбоцитов, фермента тромбина, образование «заплаток» из фибриновых волокон.

Эти условия формулируются как единое правило поддержания равновесия между тонусом сосуда, его физической целостностью и реологическими свойствами текущей крови. То, что именуется «гемоваскулярным гомеостазом». Если свойства крови меняются, увеличивается число микроагрегатов, растет ее вязкость и, следовательно, возникает опасность нарушения транскапиллярной функции: в дело вступают биохимические системы, регулирующие реологию транспортируемой жидкости и адаптивные изменения мышечного тонуса сосудов.

Наконец (*в-четвертых*), регуляция транскапиллярной проницаемости. Существовавший долгое время взгляд о пассивной роли микрососудов в обменных процессах рухнул под лавиной новых фактов. В словаре нынешних специалистов фигурируют такие понятия, как «микровезикуляция», «пиноцитоз», «интерстициальный градиент», «скаффолдинг» (создание строительного каркаса), «ремоделирование мембран» и другие.

Эндотелий контролирует тонус сосудов за счет медиаторов, высвобождаемых в нем или (в меньшей степени) циркулирующих в крови. Секретируемые эндотелием медиаторы регулируют таким образом васкулярную архитектуру и взаимодействие клеток крови с сосудистой стенкой.

Функции эндотелия складываются как баланс регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения, среди которых:

- факторы, контролирующие сокращение и расслабление мышц сосудистой стенки, что определяет ее тонус;
- факторы, участвующие в процессах свертывания и фибринолиза, регуляции жидкого состояния крови и ее взаимодействия с сосудистой стенкой;
- факторы, контролирующие рост сосудистых клеток, их репарацию и замещение;
- факторы, регулирующие воспаление – реакцию на уничтожение и изгнание чужеродного начала.

1.5 Оксид азота и патогенез эндотелиальных дисфункций

Оксид азота был впервые идентифицирован как газ Джозефом Пристли в 1772 году и представляет собой простую молекулу, состоящую только из одного атома кислорода и одного атома азота. Большую часть времени, прошедшего с момента этого открытия, оксид азота, или NO, рассматривался просто как загрязнитель атмосферы.

В 1980-х годах исследователи изучали, как расширяются (или расслабляются) кровеносные сосуды. Расширение кровеносных сосудов чрезвычайно важно для контроля кровяного давления, поскольку расширенные кровеносные сосуды имеют больший диаметр, что позволяет крови течь с более низким давлением. И наоборот, сужение кровеносных сосудов сужает их диаметр и повышает кровяное давление. В то время такие препараты, как нитроглицерин, давались пациентам при сердечных заболеваниях, таких как стенокардия, чтобы способствовать расширению сосудов и снижению кровяного давления, но никто не знал, как эти препараты действуют.

В 1980 году Роберт Ферчготт исследовал роль препарата под названием «ацетилхолин» в расширении сосудов и обнаружил, что расслабление кровеносных сосудов происходит только при наличии особого класса клеток, называемых эндотелиальными клетками. Эндотелиальные клетки – это клетки, которые выстилают внутреннюю поверхность кровеносных сосудов и находятся в непосредственном контакте с кровью. За эндотелиальными клетками находится другой специализированный тип клеток, известный как гладкомышечные клетки. Считается, что сокращение и расслабление этих мышечных клеток ответственно за сужение или расширение кровеносных сосудов.

Роберт Ферчготт и его группа обнаружили, что без эндотелиальных клеток гладкомышечные клетки не способны вызывать расширение сосудов. Это наводило на мысль, что существует какой-то фактор, вырабатываемый эндотелиальными клетками, который необходим для расслабления кровеносных сосудов. Этот фактор был назван эндотелиальным производным расслабляющего фактора, и началось исследование по поиску и идентификации эндотелиального производного расслабляющего фактора.

Независимо друг от друга в 1977 году Ферид Мурад исследовал, как работает нитроглицерин, и обнаружил, что он может высвобождать оксид азота, который в свою очередь способен вызывать расслабление гладкомышечных клеток.

Кусочки головоломки были окончательно собраны воедино в 1986 году, когда Луис Игнарро идентифицировал эндотелиальное производное расслабляющего фактора и обнаружил, что он обладает свойствами, идентичными свойствам газообразного оксида азота. Это был первый случай, когда было показано, что газ играет важную роль в регуляции биологических функций у людей. За вклад в это открытие Ферчготт, Мурад и Игнарро были удостоены Нобелевской премии по медицине или физиологии в 1998 году.

С момента открытия этой роли оксида азота было установлено, что он участвует в большом количестве других функций организма. Также было показано, что он важен для широкого спектра разных видов – от растений до насекомых и млекопитающих. Было выявлено, что лишь небольшое количество других газов играет определенную роль в клетках млекопитающих. Это монооксид углерода и сероводород, хотя эти два газа, по-видимому, играют гораздо меньшую роль, чем оксид азота.

Современная эндотелиология отводит NO ведущее место в патогенезе эндотелиальной дисфункции. Точнее нарушению той функции, которую оксид азота выполняет в здоровом эндотелии [32].

Оксид азота – самая простая химическая структура среди физиологически значимых молекул. Но она оказывается конечной «инстанцией» в ряду многих функций эндотелиальных клеток. Большинство химических факторов, синтезируемых в эндотелии или циркулирующих с кровью, реализуют свое действие через экспрессию синтеза NO.

Оксид азота присутствует во всех типах эндотелия независимо от размера и функции сосудов. В покое клетки секретируют постоянно NO, поддерживая базальный тонус артериальных сосудов. Функция NO состоит в торможении работы сократительного аппарата сосудистых гладкомышечных элементов; при этом активируется фермент гуанилатциклаза и образуется вторичный (скорее, «третичный») мессенджер – циклический 3'-5'-гуанозинмонофосфат.

Увеличенные количества NO секретируется при динамическом напряжении мышечных элементов сосудов, сниженном содержании кислорода в ткани в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина, аденозинтрифосфат и др. Синтезируемые в эндотелии субстанции находятся в функциональном равновесии с NO как часть системы обратной связи, поддерживающей статус сосудов в норме. Некоторые вещества меняют свои физиологические эффекты на противоположные в сосудах с удаленным эндотелием, если в них нарушен синтез NO. Такие эксперименты моделируют «механику» формирования атеросклероза, развития коронароспазма или утолщения (гипертрофии) сосудистой стенки.

NO тормозит адгезию циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелиальному покрову, регулируя пристеночный гемостаз; эта функция сопряжена с простагландином, который препятствует агрегации клеток. Брадикинин – полипептид, образующийся в крови под действием калликреина и фактора Хагемана (XII фактор свертывания крови), стимулирует синтез NO и, соответственно, его антиагрегантную активность. С помощью фармакологических средств удастся выявить роль находящихся на поверхности эндотелиальных клеток В2-кининовых рецепторов: их блокада тормозит вызываемую брадикинином вазодилатацию и высвобождение NO. Оксид азота тормозит активность ангиотензина II, вызывающего, наоборот, констрикцию артериальных сосудов.

Исследование артерио-венозного градиента в лучевой артерии и локтевой вене показало вдвое более высокое содержание NO в артериальной крови (45,1 против 22,5 мкмоль/л) здоровых людей. Отсюда следует вывод, что преимущественный синтез и релизинг NO происходит в эндотелиальных клетках артериального, а не венозного отделов системной гемодинамики.

NO образуется из L-аргинина под влиянием NO-синтазы (NOS). Описаны три изоформы: нейрональная (nNOS, NOS-I), индуцибельная (iNOS, NOS-II) и эндотелиальная (eNOS, NOS-III). Гены, кодирующие эти три изоформы, локализованы в разных хромосомах. eNOS и nNOS экспрессируются в клетках разного типа. Эти изоформы являются Ca^{++} -зависимыми, обратимо связываются с кальмодулином и синтезируют относительно небольшое

количество NO, который действуя как интрацеллюлярный мессенджер, наоборот, связывается с кальмодулином необратимо: ее активность не зависит от Ca^{++} . Будучи экспрессированной, индуцибельная форма синтезирует большое количество NO. iNOS участвует в *de novo* синтезе противовоспалительных цитокинов, включая TNF-альфа. IL-1 бета, интерферон-альфа и их экспрессия имеют место в различных типах клеток, причастных к кардиоваскулярной функции. Кроме того, активация NO происходит под действием бактериальных токсинов и образование больших количеств NO при сепсисе, например, ведет к артериальной вазодилатации, гипотензии и шоку. iNOS экспрессируется также в сердце при инфаркте миокарда, миокардите, сердечной недостаточности.

Нейрональная изоформа NOS, которая обнаружена преимущественно в структурах центральной и периферической нервной системы, также имеет отношение к регуляции артериального давления. nNOS и iNOS играют существенную роль в процессах нейродегенерации, тогда как изоформа eNOS важна для поддержания церебрального кровотока и защиты нейронов от ишемического повреждения. Все три представленные изоформы NOS связаны с патологическими процессами развития эндотелиальной дисфункции [18].

1.6 Механизм эндотелиальной дисфункции

NO реагирует с супероксидным анионом. Исследования 15-летней давности показали, что внесение супероксида в физиологический буфер увеличивает период полураспада NO. Реакция между супероксидом и NO протекает очень быстро, в итоге образуя высокореактивный оксидант пероксинитрит, который был идентифицирован как фактор васкулярной патологии за счет пероксидации липидов мембран эндотелиальных клеток. Негативная роль этих химических процессов становится выраженной при сочетании высокой активности NO и повышенного образования супероксида.

1.7 Способы диагностирования эндотелиальной дисфункции

Оценка состояния сосудистого эндотелия получила большое распространение в клинике различных форм сердечно-сосудистой патологии. Определение степени нарушения функции эндотелия основано на сравнении сосудистых реакций, измеряемых в лучевой артерии в ответ на введение химических агентов. Эндотелий-зависимая вазодилатация развивается при интраартериальной болюсной аппликации ацетилхолина, серотонина, брадикинина и других веществ, каждое из которых стимулирует локальный рилинг NO. Величина эндотелийзависимой вазодилатации определяется плетизмографически или специальной ультразвуковой аппаратурой. Контролем сравнения служит сублингвальное применение или i.v. инфузия нитроглицерина, который провоцирует эндотелий-независимую вазодилатацию.

В ряде работ оценивается эндотелийзависимая вазодилатация в ответ на гиперемию [16] или реакция на i.v. введение предшественника NO – L-аргинина. В работе Lind и соавт. [34] у пациентов с леченой и нелеченой гипертензией эндотелиальная дисфункция оценивалась по реакции на метахолин (i.a., 2-4 мкг/мин) в сочетании с плетизмографическим контролем. Дилататорный эффект этого препарата был меньшим у нелеченых, чем у леченых гипертоников, и, соответственно, еще более отличался от нормотензивных испытуемых.

Определение эндотелийзависимой вазодилатации (в ряде работ пишется «flow-mediated dilatation», FMD%) с использованием ультрасонографии и теста реактивной гиперемии показало нарастающее изменение функции эндотелия у здоровых пожилых людей и у возрастных пациентов с выраженной системной гипертензией. Нарушения FMD% коррелировали с возрастом и уровнем артериального давления. Был сделан вывод, что возрастные изменения и гипертензивный статус независимо влияют на развитие эндотелийзависимой вазодилатации [16].

В экспериментальных исследованиях ишемических и реперфузионных повреждений сердца эндотелийзависимая вазодилатация оценивается по реакции коронарных артерий после болюсного введения ацетилхолина, серотонина и брадикинина [37, 23].

Маркером развивающейся эндотелиальной дисфункции, связанной с тромбозом сосудов, может служить также изменение содержания в крови фактора Виллебранда и Р-селектина [13].

1.8 Гомоцистеинемия как причина эндотелиальной дисфункции

Сформулирована гипотеза развития сосудистых патологий, связанных с метаболизмом гомоцистеина. Гомоцистеин образуется как промежуточный продукт метаболизма природной аминокислоты метионина. Он образует хелатные комплексы с металло-содержащими белками крови, в первую очередь с Ca^{++} -зависимыми структурами, регулирующими адгезивные свойства поверхности эндотелия. Результатом такого взаимодействия с гомоцистеином является удаление Ca^{++} с мембраны эндотелиальных клеток и ее повреждение. В то время как высокая концентрация Ca^{++} в крови способствует восстановлению нарушенных мембранных структур эндотелия, другие факторы – повышение артериального давления, турбулентные явления гемодинамики, высокий индекс холестерина/фосфолипид – ухудшают пластичность эндотелиальной мембраны. Таким образом, первичной причиной вызываемых гомоцистеином васкулярных повреждений является образование ригидной цитоскелет/мембранной сети эндотелия [56].

Влияние увеличения в крови гомоцистеина (метионин или постный куриный белок в виде пищевой добавки) на эндотелий-зависимую вазодилатацию было изучено у здоровых волонтеров. Выявленные изменения функционального состояния эндотелия авторы связывают с вероятной ролью гомоцистеинового механизма в патогенезе атеросклероза [11]. В исследовании на здоровых добровольцах возраста 22-40 и 55-70 лет было показано, что вызываемая пищевым метионином гипергомоцистеинемия различно влияет на эндотелийзависимую вазодилатацию у этих групп испытуемых. Нарушение эндотелиальной функции, вызываемой гомоцистеином у пожилых людей, связано с изменениями метаболизма NO. Однако эти нарушения не сопряжены с механизмом окислительного стресса, поскольку не выявлены характерные изменения в крови белка Р-селектина [11].

Гомоцистеинемия связывается с тромбозом артериальных и венозных сосудов, вызванным повреждением эндотелиальных клеток и дисфункцией тромбоцитов. В крови пациентов с патологией артериальной или венозной окклюзии и с провоцируемой гипергомоцистеинемией исследовали уровень тромбомодулина, фактора Виллебранда и Р-селектина через 6 часов после нагрузки метионином (100 мг/кг per os). Выявлено достоверное увеличение содержания фактора Виллебранда в обеих группах испытуемых, что свидетельствует, по мнению исследователей, о развивающейся эндотелиальной дисфункции [13]. Длительное (до 3-х месяцев) добавление в пищу фолиевой кислоты и витамина В₆ снижало содержание гомоцистеина в крови; уровень растворимого тромбомодулина, маркера эндотелиальной дисфункции, свидетельствовал о позитивной динамике. Содержание фактора Виллебранда, резко снижавшееся при нагрузке метионином, после супплементации витаминов не менялось [113, 148].

Таким образом, выявляется новый механизм, провоцирующий нарушение эндотелиальной функции, связанный с увеличением в крови содержания гомоцистеина.

Многие физиологические эффекты оксида азота реализуются через его производные, например пероксинитрит (ONOO⁻). Показано, что присутствие супероксиддисмутазы, элиминирующей супероксиданион (O₂⁻), увеличивает продолжительность жизни оксида азота, а наработка супероксид аниона или высокое парциальное давление кислорода существенно его снижают [136]. Впоследствии было подтверждено существование взаимодействия между NO и O₂⁻, в результате которого образуется пероксинитрит (общее название для пероксинитрит-аниона и пероксиазотистой кислоты) [150]. Константа скорости данной реакции равна от 6,6 до $19 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ [114], что в 3-8 раз превосходит скорость элиминации супероксид аниона супероксиддисмутазой [108]. Поскольку взаимодействие компонентов реакции ограничено исключительно диффузией, а время полужизни ONOO⁻ в биосистеме измеряется 10-20 мс [127], то наибольший выход пероксинитрита можно ожидать в местах генерации его компонентов. Образование O₂⁻ происходит в митохондриях, где данный радикал является побочным продуктом функционирования электрон-транспортной цепи [118]. Вне митохондрий регулируемая продукция супероксид аниона

в ответ на различные стимулы осуществляется с участием NADPH-оксидазы, ксантин оксидоредуктазы, циклооксигеназы, ферментов, участвующих в обмене катехоламинов, аутоокисления гемопротейдов и др. [116]. Помимо этого, O_2^- может генерировать NOS в отсутствие субстрата или кофакторов [91]. Диффузия супероксид аниона, в отличие от NO, значительно ограничена и требует участия переносчиков, потому локализация образования O_2^- является фактором, контролирующим продукцию и эффекты пероксинитрита в биосистеме [82].

Значение супероксиддисмутазы в генерации данного высоко-реакционного соединения не ограничивается только «поставкой» компонента синтеза – O_2^- . В исследованиях M. R. Filipovic было показано, что марганцевая супероксиддисмутаза в аэробных условиях инициирует образование из NO пероксинитрита, который в свою очередь способен окислять и нитровать тирозиновые остатки белка, снижая его активность [79].

Образование радикалов, аналогичных тем, что возникают при распаде пероксинитрита, происходит также с участием миелопероксидаз, нейро-, мио- и гемоглобина, лакто- и других пероксидаз [64; 139; 142; 90]. Необходимо заметить, что данный механизм происходит без участия NO и O_2^- и реализуется через взаимодействие нитрита с гемопротейдами в присутствии пероксида водорода (H_2O_2). В обычных условиях в эритроцитах происходит образование определенного количества H_2O_2 в результате реакции дисмутации супероксид аниона супероксиддисмутазы [77]. Красные клетки крови также содержат нитрит (NO_2^-), который является конечным продуктом деградации оксида азота. В эритроцитах концентрация NO_2^- до трех раз превосходит количество в плазме, которое у человека составляет 100-500 нМ, по некоторым данным, до 1 и даже 10 мкМ [115; 72]. Согласно предложенному механизму образования ONOO-, нитрит в эритроцитах подвергается одноэлектронному окислению промежуточным соединением гемоглобина – оксоферрильной формой, образующейся в результате воздействия H_2O_2 [90; 64].

При физиологических значениях pH около 80% пероксинитрита присутствует в виде аниона, в то время как его протонированная форма, пероксиазотистая кислота, менее чем за одну секунду преобразуется в нитрат при pH=7,4 и температуре 37 °C [126].

Несмотря на высокую реакционную способность пероксинитрита, быструю дисмутацию его протонированной формы, существенная его внеэритроцитарная часть все же проникает в клетку. Экспериментально подтверждено, что при pH 7,0 окисление внутриклеточного гемоглобина под действием пероксинитрита было снижено на 40% относительно раствора белка и только на 25% относительно гемолизата [82]. Следовательно, мембрана клетки только частично лимитирует взаимодействие пероксинитрита с внутриклеточным гемоглобином.

Транспорт пероксинитрита в эритроцит происходит двумя путями. В протонированной форме он свободно диффундирует в клетку, а в виде иона его транспорт осуществляют анионные переносчики. Скорость поступления пероксинитрита определяется кислотностью среды: чем ниже pH, тем большее его количество находится в протонированной форме, тем эффективнее идет диффузия его в клетку. Однако с повышением pH доля свободно диффундирующего ONOOH снижается. В таких условиях поступление пероксинитрита-аниона происходит с участием белка-переносчика анионов полосы 3, что существенно уменьшает выход продуктов реакции гемоглобина с пероксинитритом [82].

Определенное влияние на перенос пероксинитрита в эритроцит оказывает состав внеклеточной среды. Наибольший вклад в регуляцию транспорта иона ONOO^- оказывает углекислый газ. В исследованиях Romero [83] было показано, что при 45% гематокрите присутствие 1,3 мМ CO_2 (pH=7,4) снижает окисление пероксинитритом гемоглобина в эритроците на 30%. Несмотря на высокую реакционную способность данного соединения, наличие во внеклеточной среде углекислого газа и других мишеней, присутствующих в плазме, он диффундирует внутри сосуда к эритроциту и вступает в реакции с гемоглобином.

Однако углекислый газ не только регулирует поступление пероксинитрита в клетку. Вступая в реакцию с пероксинитритом, CO_2 существенно влияет на стабильность, реактивность и модифицирующую способность ONOO^- . В отсутствие углекислого газа около 70% пероксинитрита превращается в нитрат [137]. При гомолитическом распаде ONOOH , происходящем в примерно 30% случаев, образуются радикалы $^*\text{OH}$ и NO_2^* [141]. В присутствии физиологических концентраций углекислого газа время жизни

пероксинитрита значительно уменьшается благодаря образованию интермедиата с CO_2 – нитрозопероксикарбоксилат анионного аддукта, который при изомеризации приводит к генерации радикала карбонат аниона (CO_3^*) и NO_2^* радикала [108]. Радикал CO_3^* является более специфичным оксидантом ароматических остатков, чем $^*\text{OH}$ радикал, поэтому CO_2 усиливает пероксинитрит зависимое одноэлектронное окисление тирозиновых остатков в белках [131; 129]. В результате присоединения к тирозинильным радикалам NO_2^* образуется нитротирозин, который считается маркером продукции ONOO^- [136].

Нитрование аминокислотных остатков белков – один из механизмов действия пероксинитрита. Помимо него, пероксинитрит модифицирует белки, липиды и ДНК как вследствие прямого окисления, так и с участием тех радикалов, которые образуются при декомпозиции пероксиазотистой кислоты [142]. Показано, что в присутствии пероксинитрита регистрируются радикалы тирозина, триптофана, цистеина [128], происходит окисление сульфгидрильных групп, нитрование, нитрозилирование и гидроксилирование функциональных групп белков [81].

Важную роль в нейтрализации действия пероксинитрита играют селеносодержащие белки, например глутатион пероксидаза [92]. В процессах ферментативной декомпозиции данного мощного оксиданта *in vivo* задействован и пероксиредоксин [125]. Содержание этого энзима, уровень его экспрессии ассоциирован с продукцией пероксинитрита, что подтверждает его участие в утилизации данной активной формы азота. Кроме ферментов, действие пероксинитрита подавляется в присутствии марганцевых и железосодержащих порфиринов [88]. Известные факторы антиоксидантной защиты организма, например флавоноиды или более специфические для ONOO^- – тирозинсодержащие пептиды, оказывают свое защитное действие опосредованным образом [125].

Еще одна высокоспецифичная мишень для пероксинитрита – белки, содержащие функциональные группы с металлами переходной валентности, в том числе гемопротейды – гемоглобин, миоглобин и цитохром С. Окисление металлсодержащего центра может протекать по одноэлектронному и двухэлектронному механизму. Первый из них приводит к образованию нитрит-радикала и других

вторичных радикалов, которые пролонгируют действие пероксинитрита [129; 88]. В результате двухэлектронного окисления восстановленных металлсодержащих центров гемопротеидов происходит образование мет-форм белков через оксоферрильный интермедиат [88].

Например, взаимодействие пероксинитрита с окси- или дезоксигемоглобином приводит к образованию метгемоглобина [130; 63, 65]. Спектроскопическими методами было установлено, что пероксинитрит окисляет гемоглобин через образование промежуточных феррильной ($\text{Fe}_4^{+}=\text{O}$) или перферрильной ($\text{Por}^{*+}-\text{Fe}_4^{+}=\text{O}$) форм гемопротеина [86]. Помимо того, образующийся при разрыве пероксинитрита радикал $\text{NO}_2^{\bullet}$ вызывает нитрование тирозиновых остатков гемоглобина [77]. В присутствии физиологических концентраций углекислого газа ONOO^- образует нитропероксикарбоксилат анионный аддукт (ONOOCO_2^-), распад которого также приводит к окислению гемоглобина и образованию нитрующего радикала $\text{NO}_2^{\bullet}$ [84]. Металлсодержащие соединения, например гемоглобин, могут увеличивать образование нитротирозина посредством реакции с пероксинитритом [129]. Кроме того, металл гемовой группы, подвергавшийся последующему восстановлению, может существенно увеличить процессы нитрования тирозиновых остатков, что позволяет назвать металлсодержащие вещества катализатором процесса нитрования [129]. Каждая полипептидная цепь гемоглобина содержит по три тирозиновых остатка. Однако только некоторые из этих аминокислотных остатков являются наиболее вероятными мишенями для процесса нитрования [87]. Учитывая расположение тирозиновых остатков при формировании третичной и четвертичной структуры белка, удаленность их от гема и ряд других факторов, высказывается предположение о селективности процесса нитрования, приводящего к определенным изменениям конформации и, соответственно, свойств молекулы гемоглобина в целом [88; 129].

Действие, которое оказывает пероксинитрит на биологические молекулы, имеет, как правило, повреждающий характер, что может проявляться в нарушении определенных функций организма [152]. Гиперпродукцию пероксинитрита ассоциируют развитием нейродегенеративных заболеваний, ревматоидного артрита, атеросклероза, заболеваний легких, воспалительных процессов,

осложнений диабета и многих других патологических состояний [145; 114].

Однако в последние годы получено значительное количество доказательств, подтверждающих участие пероксинитрита в регуляции функции белков, клеток и передаче физиологического сигнала [142; 114; 128]. Например, экспериментально было подтверждено, что окисление пероксинитритом критических остатков цистеина способно как инактивировать некоторые ферменты, например глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназу и тирозин фосфатазу, так и оказывать активирующее действие на металло-протеиназы [140]. В исследованиях *in vitro* была обнаружена сигнальная роль малых и умеренных количеств пероксинитрита в регуляции процессов экзоцитоза в нейтрофилах [64].

Низкие концентрации данного соединения оказывают стимулирующее действие в отношении защитных механизмов в нервной, респираторной и сердечно-сосудистой системах [128]. Экспериментально было доказано, что пероксинитрит является фактором, регулирующим функции эндотелиоцитов. Применение малых доз донора ONOO⁻ – SIN-1 – в модели с клетками эндотелия приводит к активации сигнальных путей, оказывающих цитопротекторное действие [106]. Благодаря нитрованию тирозиновых остатков белков адгезии на поверхности эндотелиоцитов происходит угнетение взаимодействия эндотелия с лейкоцитами и активированными тромбоцитами, что расширяет адаптивные возможности эндотелия и поддерживает его противовоспалительный фенотип [151].

Известно также, что пероксинитрит – один из индукторов апоптоза [77]. Его гиперпродукция активирует каспазу-3 – ключевой фермент запуска программируемой гибели клетки [121], изменяет проницаемость мембраны митохондрий, что является центральным звеном реализации апоптоза [81]. Ассоциированная с данным процессом пероксидация липидов происходит опять же с участием пероксинитрита [81]. Вовлеченность ONOO⁻ в описанные механизмы и процессы апоптоза позволяет ему выступать в качестве физиологического регулятора клеточного цикла.

Сигнальные пути, посредством которых пероксинитрит оказывается задействован в различных физиологических процессах, весьма многочисленны. Среди них протеинкиназа В, выполняющая роль интегратора в клеточном ответе на ростовые факторы,

действие внеклеточных сигналов, в том числе инсулина [140]. Данный сигнальный путь имеет большое значение для поддержания работы сердечно-сосудистой системы и реализует свое действие через регуляцию жизнеспособности, роста и дифференциации клеток [144]. Пероксинитрит оказывает двоякое действие на протеинкиназу В (как стимулирующее, так и ингибирующее), что зависит от типа клеток, концентрации ONOO– и характеристик среды [142].

Митоген-активируемые протеинкиназы представлены большим семейством сигнальных белков, которые активируются при воздействии на клетку большого количества стимулов, в особенности оксидантов, таких как пероксинитрит [135]. Все митоген-активируемые протеинкиназы задействованы в программах клеточной пролиферации, дифференциации, движения клеток и клеточной смерти.

Протеинкиназа С – фосфолипид-зависимая киназа, которая участвует во многих сигнальных путях, регулирующих рост клеток, иммунные реакции и в особенности ответ на окислительный стресс [109]. Подвергшиеся нитрованию пероксинитритом различные изоформы протеинкиназы С характеризуются упрочением связи с рецепторными белками, повышенной активностью, перемещением относительно мембраны [142]. В сердечно-сосудистой системе протеинкиназа С оказывает кардиопротективное действие, опосредует ответ на острую и хроническую гипоксию, ишемию-реперфузию, рестеноз, атеросклероз, сосудистые осложнения, связанные с диабетом [142].

В исследованиях было показано, что пероксинитрит приводит к активации ядерного фактора κB (NF- κB). NF- κB представляет собой транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию многих генов, вовлеченных в иммунный ответ, воспаление и защитные реакции клеток при воздействии внешних стрессоров [110].

Свою сигнальную роль пероксинитрит реализует также через модификацию рецепторов, например тирозинкиназ [142] или катехоламинов [133]. Воздействие пероксинитрита на альфа-адренорецепторы дозозависимо ослабляет сокращение, вызванное норадреналином. В отношении бета-адренорецепторов, Lewis было показано, что пероксинитрит способен блокировать действие агонистов данного типа рецепторов [133].

Одним из наиболее характерных путей модуляции сигнала в клетке пероксинитритом является воздействие на процессы фосфорилирования/дефосфорилирования белков. В модельных системах с различными типами клеток было замечено, что пероксинитрит способен нитровать тирозиновые остатки протеинов, существенно снижая их способность к фосфорилированию. Механизм дисбаланса между фосфорилированием/дефосфорилированием тирозина связан также с активацией тирозиновых киназ и подавлением активности фосфатаз пероксинитритом [114]. Решающее значение в эффекте пероксинитрита имеет его концентрация. Например, относительно малые (10-100 мкМ) количества пероксинитрита стимулирует фосфорилирование белка анионообменника полосы 3 в эритроцитах, приводя к активации глицеральдегидфосфат дегидрогеназы. Однако более высокие концентрации (1000 мкМ) пероксинитрита подвергают нитрованию тирозин, ингибируя тем самым его фосфорилирование и приводя к необратимому подавлению гликолиза в эритроцитах [122].

Изменение проницаемости ионных каналов в мембране под действием пероксинитрита является еще одним регуляторным механизмом. Известно, что в присутствии данного соединения активируется K-Cl-котранспорт [134], снижается ток кальция в цитозоль вследствие нитротирозилирования Ca^{2+} -каналов [147]. В результате окисления цистеиновых остатков, нитрования белка полосы 3, образования поперечных сшивок, вызванных ONOO^- , дозозависимо снижается анионный транспорт через эритроцитарную мембрану [123].

В отношении эритроцитов было показано, что пероксинитрит способен выполнять свои регуляторные функции с одновременным участием различных сигнальных путей. К примеру, проникающий в эритроцит пероксинитрит препятствует дефосфорилированию тирозина в анионообменнике полосы 3, что приводит к активации метаболизма глюкозы в клетке [124]. Другой сигнальный путь ONOO^- реализуется с участием гемоглобина. Под действием пероксинитрита происходит окисление этого гемопротеида и более сильное связывание с ионным каналом полосы 3, что стимулирует высвобождение ферментов гликолиза из связи с мембраной и активацией процессов анаэробной утилизации глюкозы [124].

Таким образом, посредством участия пероксинитрита в эритроците оказываются сопряжены процессы ионного переноса и метаболизма глюкозы.

В исследованиях D. Pietraforte et al. была доказана роль пероксинитрита как регулятора продолжительности жизни и апоптоза эритроцитов [149]. Причем сигнальные пути старения и программируемой гибели клеток оказались различными. Появление биомаркеров первого процесса связано с внеклеточным гемолизом ONOO^- и окислением поверхностных тиолов на мембране красных клеток кров, тогда как процессы апоптоза инициировались поступлением оксиданта в эритроцит и воздействием на внутриклеточные мишени.

Описанные выше процессы взаимодействия гемоглобина с пероксинитритом представляют собой не только механизмы регуляции функций, клеточного цикла или передачи сигнала в эритроцитах. В присутствии насыщенного кислородом гемоглобина происходит быстрая изомеризация пероксинитрита в нитрат [143], что позволяет рассматривать данные реакции как основной способ внутрисосудистой утилизации пероксинитрита [96, 132], как механизм антиоксидантного и цитопротекторного ответа организма на действия повреждающих факторов, например ультрафиолетового излучения [89]. В результате взаимодействия пероксинитрита с гемоглобином происходит окисление гема белка и наработка промежуточных соединений, вроде оксоферрильного гемоглобина или глобин-центрированных радикалов, которые впоследствии подвергаются нитрованию, нитрозилированию, гидроксилированию или окислению [132]. Такое модифицирующее воздействие на белок может влиять не только на его структуру, но и на кислородсвязывающие свойства крови в целом. Эффект пероксинитрита на гликолиз и ионный транспорт в эритроците опосредованно также может проявляться в изменении сродства гемоглобина к кислороду. Исходя из изложенного, особый интерес представляет изучение влияния пероксинитрита на кислородтранспортные свойства гемоглобина.

1.9 Ультразвуковые методы диагностики в акушерстве

Интенсивное развитие перинатологии оказывает большое влияние на клиническое акушерство и позволяет разрабатывать новые подходы к решению многих важных акушерских проблем. Совершенствование и широкое внедрение в клиническую практику современных методов оценки состояния и развития плода позволили значительно улучшить диагностику и выбор оптимальной акушерской тактики с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Среди многочисленных методов оценки состояния фетоплацентарной систем наибольшее практическое значение в настоящее время имеет ультразвуковое исследование. В течение более чем тридцатилетнего периода применения ультразвука в медицине с целью диагностики данный метод получил широкое развитие, пройдя длительный путь от одномерной эхографии до сканирования в режиме реального времени. В последнее время интенсивно разрабатываются ультразвуковые диагностические приборы, снабженные компьютерными устройствами, улучшающими качество изображения и облегчающими количественную оценку получаемых данных.

Неинвазивность, безвредность ультразвукового метода исследования, его высокая информативность, относительная безвредность и несложность способствовали тому, что эхография стала одним из ведущих методов исследования в акушерстве. Внедрение в клиническую акушерскую практику ультразвукового метода исследования позволило визуализировать не только плод, плаценту, пуповину и околоплодные воды, но и разные органы плода, их структурные элементы. Эхография дает возможность производить оценку фетоплацентарной системы самых ранних этапов развития беременности. Ультразвуковая фетометрия позволяет объективно оценивать развитие плода в течение всей беременности, диагностировать на ранних стадиях задержку его роста и тем самым своевременно проводить соответствующую корригирующую терапию. Возможность объективно оценивать локализацию, некоторые морфологические особенности плаценты сделала этот метод одним из основных в диагностике таких патологических состояний, как предлежание плаценты и ее преждевременная отслойка, перенашивание беременности, резус-конфликт и др.

Широкое применение эхографии в акушерстве позволяет на достаточно ранних этапах беременности диагностировать врожденные пороки развития разных органов и систем плода и своевременно ставить вопрос о прерывании беременности. Дальнейшее развитие ультразвукового исследования в акушерской практике открывает перспективу значительного уменьшения этой патологии в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности.

Ультразвуковые приборы, работающие в режиме реального времени, позволяют не только осуществлять оценку анатомических особенностей плода, но и получать достаточно полную информацию о его функциональном состоянии. На основании изучения двигательной, дыхательной, мочевыделительной функции плода и оценки количества околоплодных вод можно объективно оценить его состояние. Весьма перспективно развитие антенатальной эхокардиографии, позволяющей получать достоверные данные о деятельности всех структурных элементов сердца плода и центральной гемодинамики.

Большие диагностические возможности открыло использование в акушерстве ультразвуковых приборов, основанных на принципе Допплера и позволяющих оценивать состояние кровотока в разных сосудах маточно-плацентарно-плодовой системы. Поскольку гемодинамические нарушения в фетоплацентарной системе являются ведущими в патогенезе нарушений развития состояния плода, доплерометрическое исследование кровотока приобретает важное практическое значение. Существенно то, что данный метод позволяет диагностировать патологические изменения на более ранних этапах развития плацентарной недостаточности.

Накопившееся в настоящее время обширная ультразвуковая информация вызывает необходимость тщательного ее сопоставления с акушерской клиникой, что является обязательным условием правильной интерпретации данных ультразвукового исследования. С другой стороны, улучшение диагностики с помощью эхографии, получение новых диагностических критериев требуют разработки новых лечебных и тактических подходов в акушерской клинике. Правильное понимание и клиническая интерпретация данных ультразвукового исследования необходимы в современных условиях практически каждому врачу акушеру-гинекологу.

1.10 Физические основы и методы ультразвуковой диагностики в акушерстве

В клинической медицине ультразвуковая диагностика стала применяться с начала 50-х годов XX века. В то время основная часть используемого ультразвукового оборудования состояла из аппаратов, предназначенных для обнаружения трещин и дефектов в промышленных металлических изделиях. На протяжении последних десятилетий наблюдалось бурное развитие ультразвуковой диагностики, были разработаны многие технические усовершенствования, что позволило в значительной степени расширить диагностические возможности ультразвуковых приборов. На сегодняшний день можно с уверенностью сказать, что ультразвуковые методы исследования заняли одно из ведущих мест в современной клинической медицине.

Первое научное сообщение о применении ультразвуковой диагностики в акушерстве было опубликовано в 1958 году. С этого момента большинство ведущих специализированных журналов по ультразвуковой диагностике в клинической медицине и по акушерству и гинекологии регулярно освещает достижения в этой области. Одно из основных требований, предъявляемых к методам исследования в акушерской практике, – безопасность исследования для организма плода. До сих пор в литературе не было научных сообщений о каких-либо вредных биологических воздействиях низкочастотного ультразвука, который используется в ультразвуковых диагностических приборах, поэтому применение его в акушерской практике считается безопасным.

На многих международных симпозиумах и съездах, посвященных воздействию диагностического ультразвука на организм плода, была подтверждена его безопасность и рекомендовано широкое использование этого метода в акушерской практике. Хотя в настоящее время невозможно полностью доказать, что воздействие ультразвука абсолютно безопасно для плода, тем не менее его диагностические результаты полностью перекрывают возможные опасения. В то же время следует стремиться к минимально необходимой экспозиции на одном определенном участке тела пациентки, особенно в ранние сроки беременности.

Ультразвук представляет собой волнообразно распространяющиеся механические колебания частиц упругой среды частотой выше 20 кГц, поэтому они не воспринимаются человеческим ухом. Ультразвук имеет различные скорости распространения в разных по физическим свойствам средах. Важное значение имеет скорость его распространения в разных биологических тканях.

Скорость распространения ультразвука в мягких тканях и различных паренхиматозных органах примерно одинакова. В то же время в костях она примерно в 3 раза выше. Средняя скорость ультразвука, получаемая в современных приборах, составляет 1540 м/с и соответствует средним скоростям распространения ультразвука в тканях тела человека.

Для получения ультразвуковых колебаний используется обратный пьезоэлектрический эффект. Большим преимуществом пьезоэлектрических преобразователей является возможность использования датчиков в качестве как источника ультразвуковых волн, так и приемника. Датчик, генерируя ультразвуковые сигналы и посылая их в глубь тела пациента, одновременно после приема преобразовывает их в электрические сигналы, которые после соответствующей обработки воспроизводятся на экране прибора в виде эхограмм.

Ультразвуковая диагностика в акушерстве прошла сложный путь от А-метода до сканирования в режиме реального времени. Приборы, работающие в режиме реального времени, обладают наибольшими преимуществами для исследования плода. При их использовании значительно сократилось время исследования, стала доступной оценка деятельности разных органов и систем плода, появилась возможность быстрого получения плоскости оптимального сечения изучаемого объекта. Используется как секторальное, так и линейное сканирование. Необходимо отметить, что в акушерской практике преимущественно применяются секторальные датчики, так как линейный датчик обеспечивает лишь ограниченное поле наблюдения. Кроме того, околоплодные воды представляют собой идеальную среду для прохождения ультразвуковых волн, что устраняет необходимость сканирования из ограниченного акустического окна. Также следует подчеркнуть важность использования метода доплерометрии для оценки сердечной деятельности плода, который позволяет осуществлять графическую оценку движущихся потоков крови в камерах сердца.

Ультразвуковое исследование в акушерской практике не требует специальной подготовки беременной. Необходимо только достаточное наполнение мочевого пузыря в ранние сроки беременности. Для этого беременной рекомендуют выпить 600-800 миллилитров жидкости или воздержаться от мочеиспускания в течение нескольких часов. При проведении экстренного обследования дают диуретики или через катетер вводят жидкость в мочевой пузырь, который выполняет роль своеобразного акустического окна, обеспечивающего доступ к внутренним половым органам женщины, расположенным глубоко в малом тазу и окруженными петлями кишечника. По показаниям используется внутривлагалищное сканирование, которое не требует наполнения мочевого пузыря, однако при применении данного метода проникновение ультразвука существенно ограничено физическими свойствами ультразвуковой волны.

Исследование осуществляют в горизонтальном положении беременной на спине, необходимо предварительно смазывать поверхность кожи обследуемого участка специальным звукопроводящим гелем. Ультразвуковое исследование осуществляют при помощи перемещения датчика по поверхности изучаемой области, получая при этом продольные поперечные косые сечения на разных уровнях. В среднем ультразвуковые исследования в акушерской практике занимает около 15-30 минут, однако в сложной клинической ситуации оно может продолжаться и дольше. Для ультразвукового исследования плода чаще используются датчики частотой 2,5-5 мегагерц. Большое положительное влияние на психоэмоциональное состояние беременной во время исследования оказывают комментарии изображения плода, даваемые врачом.

1.11 Определение «биофизического профиля плода»

Особое значение в перинатальной медицине приобретает оценка функционального состояния плода. Для этой цели в клинической практике используются разные методы исследования. В последние годы наибольшее распространение получило определение так называемого «биофизического профиля» плода, который включает комплексную оценку при ультразвуковом исследовании дыхательных движений, двигательной активности и мышечного

тонуса плода, а также количества околоплодных вод, а при кардиотокографическом исследовании – данные нестрессового теста.

По мнению многих исследователей, комплексная оценка «биофизического профиля» плода позволяет получать наиболее объективную информацию о его жизнедеятельности. Установлено, что прогностическая ценность положительного результата при определении «биофизического профиля» плода составляет 90%. Ф. Майнинг и соавторы в 1981 году разработали специальную балльную систему оценки этого показателя.

Оценка «биофизического профиля» плода

Количество околоплодных вод:

– 2 балла. Околоплодные воды визуализируются в большей части полости матки. Наибольший вертикальный размер свободного участка вод превышает 1 сантиметр в двух взаимно перпендикулярных сечениях.

– 0 баллов. Околоплодные воды не визуализируются в большей части полости матки. Наибольший вертикальный размер свободного участка вод не превышает 1 сантиметр двух взаимно перпендикулярных сечениях.

Двигательная активность плода.

– 2 балла. Наличие не менее трех отдельных движений туловища плода на протяжении 30 минут наблюдения.

– 0 баллов. Наличие двух и менее отдельных движений туловища плода на протяжении 30 минут наблюдения.

Дыхательное движение плода:

– 2 балла. Регистрация за 30 минут не менее одного эпизода дыхательных движений плода продолжительностью 30 секунд и более.

– 0 баллов. Отсутствие дыхательных движений плода или регистрация эпизода дыхательных движений, продолжительность менее 30 секунд на протяжении 30 минут.

Мышечный тонус плода:

– 2 балла. Конечности плода находятся в состоянии флексии. Туловище несколько согнуто. Головка прижата к груди. После совершения движения, плод возвращается в исходное положение.

– 0 баллов. Конечности и туловище плода частично или полностью разогнуты, кисть раскрыта. После совершения движения плод не возвращается к состоянию флексии.

Нестрессовый тест:

– 2 балла. Наличие двух и более акцелераций с амплитудой не менее 15 ударов и продолжительностью не менее 15 секунд в течение 30 минут исследования.

– 0 баллов. Наличие менее двух акцелераций с амплитудой не менее 15 ударов и продолжительностью не менее 15 секунд в течение 30 минут.

По данным литературы, частота неблагоприятных исходов беременности для плода при оценке 10 баллов составляет 6%, при оценке 8 баллов – 13%, при оценке 6 баллов – 30%, при оценке 4 балла – 75%, при оценке 2 балла – 100%.

Несмотря на простоту теста, основными ошибками в трактовке данных «биофизического профиля» плода, приводящими к неправильной тактике ведения беременности являются:

1) выбор тактики ведения беременности, основанный только на подсчете баллов без учета клинических данных в каждом конкретном случае;

2) принятие решения о тактике ведения беременности без учета данных предшествующего изучения «биофизического профиля» плода и давности его проведения;

3) оценка состояния плода только на основании результатов ультразвукового исследования без использования данных нестрессового теста;

4) недостаточная квалификация исследователя.

Авторы теста предлагают следующую акушерскую тактику в зависимости от суммы баллов при определении «биофизического профиля» плода. Оценка 8-10 баллов свидетельствует о нормальном состоянии плода; повторное исследование нужно проводить только у беременных группы высокого риска по перинатальной патологии через 1-2 недели. При оценке 4-6 баллов акушерская тактика определяется с учетом признаков зрелости плода и подготовленности родовых путей. В случаях недостаточной зрелости, плода и отсутствия подготовленности родовых путей исследование повторяют через 24 часа. При получении повторного неблагоприятного результата необходимо проведение терапии кортикостероидами с последующим родоразрешением через 48 часов. При наличии признаков зрелости плода показано досрочное родоразрешение. Оценка 0-2 балла является крайне неблагоприятным

признаком и служит показанием для быстрого бережного родоразрешения. При отсутствии признаков зрелости плода родоразрешение необходимо проводить после 48 часовой подготовки кортикостероидами.

1.12 Исследование кровотока в сосудах плода и маточных артериях беременной

Гемодинамические процессы в системе «мать – плацента – плод» являются одним из основных факторов, обеспечивающих нормальное течение беременности, рост и развитие плода. Нарушение кровообращения в этой системе играет основную роль в патогенезе фетоплацентарной недостаточности, являющейся ведущей из причин перинатальной заболеваемости и смертности. С разработкой и внедрением ультразвуковой диагностической аппаратуры, основанной на эффекте Допплера, появилась возможность неинвазивного измерения скоростей кровотока в сосудах плода пуповины и маточных артериях.

Физический принцип, применяемый в современной медицине для измерения скорости кровотока, был открыт в 1842 году Иоганном Христианом Допплером и в последствии назван его именем. Первое сообщение о принципиальной возможности применения эффекта Допплера для измерения скоростей кровотока в сосудах человека было опубликовано в 1959 году. По мере разработки и совершенствования диагностической ультразвуковой аппаратуры данный метод стали использовать в разных областях клинической медицины. Впервые о применении метода для исследования особенностей внутриутробного кровообращения было сообщено в 1977 году, когда зарегистрировали кривые скоростей кровотока в артерии пуповины.

Сущность эффекта Допплера, применяемого в клинической практике, сводится к следующему. Ультразвуковые колебания, генерируемые вибрацией пьезоэлектрического кристалла с заданной частотой, распространяются в тканях тела человека в виде упругих волн. При достижении границы между двумя средами с различной акустической плотностью часть энергии переходит во вторую среду, а часть отражается от границы раздела сред.

При этом частота колебаний, отражаемых от неподвижного объекта, эквивалентна первоначальной частоте генерируемых ультразвуковых импульсов. Если же объект движется с определенной скоростью по направлению к источнику ультразвуковых импульсов, то его отражающая поверхность соприкасается с ультразвуковыми волнами чаще, чем при неподвижном положении объекта. В результате этого частота отраженных колебаний превышает частоту генерируемых ультразвуковых импульсов. Соответственно, при движении отражающей поверхности от источника ультразвуковых волн частота отраженных колебаний ниже частоты испускаемых импульсов. Разница между частотой отраженных и испускаемых ультразвуковых импульсов называется доплеровским частотным сдвигом. Доплерский сдвиг имеет положительное значение при движении объекта по направлению к источнику ультразвука и отрицательное – при движении от него.

В настоящее время для исследования кровотока используются два типа аппаратуры. Доплеровские приборы постоянной волны и импульсные доплеровские системы. Доплеровская система постоянной волны содержит два пьезоэлектрических кристалла, один из которых постоянно работает в режиме передачи ультразвуковых импульсов, а второй – в режиме приема отраженных сигналов. При этом система воспринимает сигналы от всех движущихся структур, расположенных по траектории ультразвукового луча. Импульсные доплеровские датчики снабжены одним пьезоэлектрическим кристаллом, попеременно работающим в режиме приема и передачи импульсов. Последняя система более прогрессивная, так как обладает глубинным разграничением, то есть способностью к приему сигналов и измерению отраженных частот заданной исследователем глубины. Это достигается изменением продолжительности периодов функционирования датчика в режиме приема и передачи.

Большие преимущества имеет разработанная в 1980 году «дуплекс-система», в которой доплеровский датчик совмещен с датчиком, выполняющим В-изображение. Такая комбинация позволяет одновременно определять точное расположение сосуда и его диаметр, а также производить измерение скорости кровотока.

Существуют два метода оценки доплерограмм кровотока в исследуемом сосуде – количественный и качественный анализ.

При количественном анализе доплеровских спектрограмм определяется объемная скорость кровотока через сечение сосуда за единицу времени, что достигается умножением средней линейной скорости движения крови на площадь просвета сосуда. Количественная оценка кровотока в сосудах плода с помощью доплерометрии подвержена определенным ошибкам, связанным в первую очередь с изменением диаметра сосуда. Кроме того, применение указанного метода лимитировано величиной угла интонации, при значениях которого более 60° ошибка в измерении объемного кровотока становится неприемлемой. В связи с этим широкое распространение получил так называемый качественный анализ кривых скоростей кровотока, показатели которого не зависят как от диаметра сосуда, так и от величины угла интонации.

При качественном исследовании кровотока основное значение имеет не абсолютная величина скорости движения крови, а соотношение между скоростями кровотока в разные фазы сердечного цикла. Под кривыми скоростей кровотока подразумевается изменение максимальной скорости тока крови или максимального доплеровского сдвига в течении сердечного цикла, что графически отражается линией, ограничивающей верхний контур спектрограммы кровотока.

При качественном анализе кривых скоростей кровотока в акушерской практике основное внимание обращается на следующие параметры: максимальную систолическую скорость кровотока, отражающую в первую очередь сократительную функцию сердца и эластичность стенок исследуемого сосуда, и конечную диастолическую скорость, которая определяется сопротивлением периферического сосудистого русла. Каждый из этих параметров сам по себе зависит от угла интонации, но при качественной оценке кровотока имеет значение только их соотношение, в связи с чем влияние величины угла интонации нивелируется. На основании этого индексы, в основе которых лежит соотношение выше названных показателей, получили названия «независимых от угла индексов», или «уголнезависимых индексов». К ним относится пульсационный индекс, индекс резистентности, систоло-диастолическое отношение. Все эти три индекса отражают степень затухания пульсовой волны при прохождении ее через кровяное русло и используются как показатели периферического сосудистого сопротивления.

Кроме данных индексов рядом авторов предлагались и другие показатели, в частности диастолический индекс, импедансный индекс, индекс относительного темпа кровотока. Однако эти индексы не имеют преимуществ перед ранее разработанными показателями и не несут дополнительной информации, в связи с чем широкого распространения они не получили.

Систола-диастолическое отношение представляет собой отношение максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока. Пульсационный индекс выражается отношением разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью к средней скорости кровотока. Индекс резистентности определяется отношением разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями к максимальной систолической скорости кровотока.

Точность получаемых с помощью доплерометрии результатов зависит от тщательного соблюдения определенных методических правил, что позволяет значительно уменьшить ошибки метода, присущие главным образом количественному исследованию кровотока. В связи с этим, а также с целью стандартизации условий измерения кровотока считается необходимым придерживаться следующих методических правил:

1. Частотный фильтр, применяемый для устранения интенсивных низкочастотных сигналов, производимых пульсовыми движениями стенок сосудов, устанавливается на уровне 100-150 Герц. В настоящее время такой уровень устранимых частот стандартный в акушерской практике, поскольку меньшие значения фильтра полностью не исключают помех со стороны стенок сосуда, а большие его значения приводят к существенному занижению результатов измерения.

2. Пробный объем представляет собой объем исследуемого участка объекта, в котором измеряется доплеровский частотный сдвиг. Поскольку скорость движения крови в центральной части просвета сосуда существенно выше, чем в пристеночных отделах, а для более точного измерения объемного кровотока необходимо исследовать полный спектр скоростей во всех отделах просвета сосуда, необходимо, чтобы пробный объем полностью перекрывал просвет сосуда.

3. Угол инсонации между продольной осью сосуда и направлением доплеровского луча не должен превышать 60° .

4. Следует отметить, что в извитых сосудах и при их ветвлении ламинарность потока крови нарушается, в связи с чем точное направление движения крови в таких сосудах определить невозможно. Поэтому для количественного исследования выбираются наиболее прямые протяженные участки сосудов, в которых поддерживается устойчивый однонаправленный ламинарный кровоток. При этом следует избегать положения датчика, при котором траектория доплеровского луча пересекается образованиями высокой эхогенности, такими как конечности и позвоночник плода.

5. Диаметр сосуда предпочтительнее измерять в М-режиме, позволяющем оценивать пульсовые изменения сосудистой стенки. При этом применяется методика измерения внутреннего диаметра сосуда.

6. В связи с влиянием высокоамплитудных дыхательных движений и двигательной активности плода на кровоток в его магистральных сосудах исследование необходимо проводить только в период его апноэ и двигательного покоя.

Исследование кровотока в аорте плода проводится в ее грудном отделе до отхождения крупных артериальных стволов. Для этого аорту визуализируют выше купола диафрагмы, причем датчик прибора располагают так, чтобы продольная ось аорты лежала в плоскости сканирования, что обеспечивает визуализацию максимально большего отрезка сосудов. Кровоток в абдоминальном отделе пупочной вены исследуют непосредственно после ее вхождения в брюшную полость плода. С этой целью производят поперечное сканирование живота плода перпендикулярно продольной оси его туловища. Кровоток в артерии пуповины исследуют в ее средней части на достаточном отдалении от места ее вхождения как в плаценту, так и в брюшную полость плода. Оценку кривых скоростей кровотока в среднемозговой артерии плода следует производить в плоскости поперечного сечения головки плода, проходящей на уровне ножек мозга.

Исследование кривых скоростей кровотока в маточных артериях осуществляется при продольном сканировании в области боковых стенок матки. В начале визуализируют бифуркацию общей подвздошной артерии на внутреннюю и наружные ветви,

затем датчик помещают медиально к боковым стенкам матки до визуализации маточной артерии с одновременной регистрацией типичного для сосудистой сети с низкой резистентностью спектра кривых скоростей кровотока в виде двухфазной кривой с низкой пульсацией и высокими диастолическими скоростями кровотока. При обнаружении патологических кривых скоростей кровотока в маточной артерии во избежание диагностических ошибок исследования кровотока необходимо проводить во внутренней и наружной воздушных артериях. Спектры кривых скоростей кровотока в этих сосудах имеют настолько характерный вид и аудиосигналы, что при наличии достаточного опыта врача они могут быть правильно идентифицированы без визуального контроля. Кривые скоростей кровотока наружной воздушной артерии отличаются высокой пульсацией в фазу систолы и обратным кровотоком в фазе диастолы и типичны для сосудистой системы с высокой резистентностью. Для кривых скоростей кровотока во внутренней подвздошной артерии характерна высокая пульсация в фазу систолы, но низкие значения положительного диастолического кровотока, а также наличие дикротического зуба в фазу ранней диастолы. При исследовании спектра кровотока в аорте плода установлено, что он имеет типичную для артериальных сосудов форму двухфазной кривой, отражающей пульсирующий характер кровотока в этом сосуде. В начале спектра выделяется фаза акселерации, характеризующая непрерывное быстрое повышение скорости кровотока в первой половине фазы систолы, а затем фазы децелерации, представляющая замедление скорости кровотока от максимальной систолической до минимальной диастолической.

Следует отметить, что при неосложненном течении беременности во II и III триместрах не наблюдается нулевых и отрицательных значений диастолического компонента кровотока в аорте плода, что отражает непрерывное поступательное движение крови через этот сосуд в течении всего сердечного цикла. Такой тип кровотока характерен для артериальной сети с низким периферическим сопротивлением.

Средняя линейная скорость кровотока в аорте плода до 35-37-й недели беременности существенно не меняется, однако после 37-й недели беременности отмечается ее достоверное снижение. Установлено, что в III триместре беременности происходит увеличение

объемной скорости кровотока в среднем в три раза. В то же время при определении удельного кровотока, то есть при пересчете объемной скорости кровотока на 1 килограмм массы тела плода, выявлено, что его значения остаются достоверно стабильными до 37-й недели беременности, после чего обнаруживается достоверное снижение данного показателя.

Поскольку линейная скорость кровотока в III триместре беременности существенно не меняется, а в конце беременности даже снижается, увеличение кровотока в грудном отделе нисходящей аорты плода происходит преимущественно за счет увеличения диаметра сосуда. Увеличение диаметра аорты происходит пропорционально росту плода, в связи с чем удельный кровоток остается достаточно стабильным до 37-й недели беременности. Последующее снижение этого показателя обусловлено достоверным уменьшением средней линейной скорости кровотока, а также некоторым замедлением темпов увеличения объемной скорости при прогрессивном возрастании массы плода.

Исследование кровотока в вене пуповины имеет большое значение для оценки плацентарной перфузии при изучении кровотока. В абдоминальном отделе вены пуповины обнаружено, что он не подвержен пульсовым изменением скоростей, характерным для артериальных сосудов. Если кровоток в артериях графически регистрируется в виде пульсирующих высокочастотных спектрограмм, синхронных сердечными сокращениям, то кровоток в вене пуповины характеризуется более низким немодулированным спектром, отражающимся на экране в виде ровной полосы. При этом отмечается специфический дующий аудиосигнал, напоминающий шум морского прибоя. Значительное влияние на кровоток в вене пуповины оказывают высокоамплитудные дыхательные движения плода, при которых спектр кровотока приобретает форму волнообразной кривой, обусловленную изменением давления в грудной клетке и брюшной полости плода. При количественном анализе кровотока в абдоминальном отделе вены пуповины установлено, что в III триместре происходит существенное изменение всех его показателей.

Объемная скорость кровотока в вене пуповины возрастает в III триместре беременности в среднем в 3,2 раза, что обусловлено так же, как и в аорте плода, преимущественно увеличением

диаметра сосуда и некоторым возрастанием средней линейной скорости кровотока. При анализе удельного кровотока установлено, что он остается достаточно стабильным до 35-37-й недели беременности. После 37-й недели происходит достоверное снижение этого показателя.

Для определения объема аортального кровотока в плаценте вычисляют венозно-аортальное отношение, представляющее собой соотношение объемных скоростей кровотока в вене пуповины и аорте плода, что косвенно отражает плацентарную перфузию. Сопоставление объемных скоростей кровотока в вене пуповины и в аорте плода позволило установить, что венозно-аортальное отношение в III триместре беременности существенно не меняется и колеблется от 0,60 до 0,68. Это свидетельство того, что 60-68% аортального кровотока направляется к плаценте. Данные об изменении количественных показателей кровотока в аорте плода и вене пуповины согласуются у всех авторов в мировой литературе.

Исследование кровотока в артерии пуповины представляет наибольший клинический и научный интерес. Кровоток в артерии пуповины, как и в других артериальных сосудах, определяется двумя факторами – сократительной функцией сердца плода и периферическим сосудистым сопротивлением. Однако в связи с отдаленностью от сердца плода, генерирующего пульсовую волну, периферическая резистентность приобретает определяющее значение для кровотока в этом сосуде. Поскольку единственным периферическим руслом для артерии пуповины является микроваскулярная сеть плодовой части плаценты, состояние кровотока в артерии пуповины представляет собой наиболее информативный показатель сосудистого сопротивления плацентарного микроваскулярного русла.

В связи с тем, что артерии пуповины располагаются в пупочном канатике спиралеобразно, точное определение угла инсонации, а следовательно, и проведение количественного анализа кровотока в этом сосуде невозможно, в связи с чем основное внимание должно уделяться качественному анализу. При изучении кровотока в артерии пуповины обнаружено, что в отличие от аорты плода его спектр менее подвержен пульсовым изменениям и характеризуется большей пологостью и отсутствием дикротической

выемки, что объясняется большей отдаленностью сосуда от сердца плода, нивелирующим действием эластичных стенок артериальных сосудов и большей емкостью терминальной сосудистой сети.

При качественном анализе спектра кровотока в артерии пуповины обнаружено, что во II и III триместрах неосложненной беременности происходит постепенное снижение показателей систолодиастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в этом сосуде. Поскольку все три индекса отражают одну и ту же закономерность в клинической практике, наибольшее распространение получило систоло-диастолическое отношение.

Снижение систоло-диастолического отношения в артерии пуповины во II и III триместрах беременности происходит за счет повышения диастолического компонента кровотока, что свидетельствует о снижении периферического сосудистого сопротивления. Примечателен тот факт, что вариабельность показателей систоло-диастолического отношения по мере прогрессирования беременности снижается более чем в три раза, это указывает на более стабильную гемодинамику в артерии пуповины к концу беременности. Следует также подчеркнуть, что не отмечено снижение спектра частот в фазу диастолы до или ниже изолинии, что свидетельствует о непрерывном поступательном кровотоке в указанном сосуде в течении всего сердечного цикла.

Особенностью артерии пуповины, отличающей ее от других сосудов плода, является то, что единственным периферическим руслом для нее служит микроваскулярная сеть плодовой части плаценты. Полученные в процессе многолетних исследований данные свидетельствуют о снижении сосудистого сопротивления плаценты во II и III триместрах неосложненной беременности, которое обусловлено интенсивным ростом терминального сосудистого русла и повышением его емкости. Емкость капиллярной сети начинает превышать емкость артериальных сосудов плодовой части плаценты, что сопровождается снижением в ней кровяного давления. Разница между стабильно высоким кровяным давлением в аорте плода и постоянно снижающимся давлением в терминальном сосудистом русле плаценты приводит к увеличению плодово-плацентарной перфузии, обеспечивающей нормальное развитие и рост плода.

Аналогичная закономерность изменения качественных показателей кровотока прослеживается и в аорте плода. Так систоло-диастолическое отношение уменьшается к концу беременности. Необходимо подчеркнуть, что, в отличие от кривых скоростей кровотока в артерии пуповины, регистрация которых осуществляется во всех наблюдениях, получение качественных кривых скоростей кровотока в аорте плода оказывается возможным лишь только в 50% случаев при беременности 16-19 недель, в 90% случаев при беременности 20-22 недели и во всех случаях после 23-х недель беременности.

Анализ кривых скоростей кровотока в среднемозговой артерии плода позволил установить, что в течение второй половины беременности наблюдается достоверное снижение резистентности данной сосудистой системы, обусловленное преимущественным возрастанием диастолического компонента кровотока. Следует отметить, что до 25-й недели беременности в большинстве наблюдений не регистрируется конечная диастолическая скорость кровотока. После 25-ти недель отмечается прогрессирующее возрастание диастолической скорости кровотока в среднемозговой артерии плода.

Проведенные многолетние исследования позволили установить особенности кровотока в маточной артерии и закономерности его изменения в течении неосложненной беременности. Отличительной чертой кривых скоростей кровотока в маточной артерии является наличие высокого диастолического компонента, что характерно для сосудистых систем с низким сопротивлением. Положительный диастолический компонент кровотока в маточной артерии начинает четко регистрироваться с 8-й недели беременности. Установлено что во II и III триместре беременности происходит постепенное увеличение диастолической скорости кровотока в маточной артерии, в связи с чем отмечается снижение систоло-диастолического отношения в этом сосуде.

Указанные изменения отражают процессы формирования маточно-плацентарного кровообращения, а также изменения спиральных артерий и инвазию трофобласта. Проведенные сравнительные изучения кривых скоростей кровотока в правой и левой маточных артериях не выявили достоверных различий между ними.

Наиболее важное значение в доплерометрическое исследование кровотока в сосудах плода и маточной артерии имеет при фетоплацентарной недостаточности, в основе которой лежит нарушение маточно-плацентарного и плодового-плацентарного кровообращения. Наиболее ранним признаком нарушения кровообращения в системе «мать – плацента – плод» является снижение диастолического компонента кровотока и соответственное повышение систоло-диастолического отношения в маточной артерии и в артерии пуповины.

На основании проведенных исследований выделено два варианта развития патологического процесса, что позволяет дифференцированно подходить к оценке патогенетического варианта развития фетоплацентарной недостаточности и рационально решать вопросы акушерской тактики.

При первом варианте происходит первичное нарушение кровотока в маточной артерии. Наиболее часто подобная картина наблюдается при гестозах и экстрагенитальных заболеваниях, сопровождающихся стойкой гипертензией. На начальных этапах гемодинамика плода не страдает. При прогрессировании патологического процесса обнаруживаются нарушения и плодового кровотока. Следует отметить, что в начале в патологический процесс вовлекается артерия пуповины, а затем аорта плода.

При втором варианте гемодинамические нарушения выявляются только в системе плодово-плацентарного кровообращения. Кривые скоростей кровотока в маточной артерии находятся в пределах нормальных значений. Подобные нарушения характерны для первичной плацентарной недостаточности.

Для более ранней диагностики гемодинамических нарушений в системе «мать – плацента – плод» разработан плацентарный коэффициент, позволяющий одновременно учитывать изменения как маточно-плацентарного, так и плодово-плацентарного кровообращения. Плацентарный коэффициент рассчитывается по следующей формуле:

$$ПК = 1 / (C/Дап \times C/Дма),$$

где ПК – плацентарный коэффициент;

С/Дап и С/Дма – систоло-диастолическое соотношение в артерии пуповины маточной артерии.

Данный показатель позволяет выявлять минимальное отклонение от нормативных значений параметров кровообращения в единой функциональной системе «мать – плацента – плод».

Плацентарный коэффициент составляет в сроке беременности 16-19 недель 0,110, в сроке беременности 20-22 недели – 0,135, в сроке беременности 23-25 недель 0,155, в сроке беременности 26-28 недель 0,177, в сроке беременности 29-31 неделя 0,203, в 32-34 недели 0,238, в 35-37 0,261 и в конце беременности 0,292.

Обследование беременных с синдромом задержки развития плода, который служит типичным проявлением плацентарной недостаточности, позволяет составить определенное представление об этапности гемодинамических нарушений при этой патологии. Первичное повышение периферического сосудистого сопротивления в микроваскулярном русле плодовой части плаценты и маточной артерии приводит к снижению плацентарной перфузии, проявляющемуся уменьшением кровотока в вене пуповины.

При легкой степени синдрома задержки развития плода снижение объемного кровотока обусловлено только уменьшением просвета сосуда, происходящим пропорционально отставанию размеров плода, в связи с чем удельный кровоток не изменяется. При средней и тяжелой степенях синдрома задержки развития плода замедление линейной скорости тока крови определяет более выраженное отставание объемного кровотока по сравнению с отставанием размеров плода, в результате чего происходит снижение удельного кровотока в вене пуповины. Дефицит удельного кровотока в вене пуповины и уменьшение венозно-аортального отношения отражают процесс снижения плацентарной перфузии при выраженной задержке развития плода.

Состояние кровотока в грудном отделе несходящей аорты плода при плацентарной недостаточности отражает компенсаторно-приспособительные механизмы центральной гемодинамики в ответ на снижение плацентарной перфузии. Полученные при количественном исследовании кровотока данные свидетельствуют о снижении его объемной скорости в аорте плода при синдроме задержки его развития. Уменьшение объемного кровотока при легкой и средней степенях синдрома задержки развития плода обусловлено уменьшением диаметра аорты и полостей сердца плода, происходящим пропорционально основанию размеров плода,

в связи с чем удельный кровоток остается в пределах нормативных значений. При тяжелой степени выраженности синдрома задержки развития плода и в случаях с неблагоприятным исходом беременности и родов для плода независимо от степени тяжести синдрома происходит не только отставание размеров аорты и камер сердца плода, но и снижение его сократительной функции, проявляющееся замедлением линейной скорости кровотока в этом сосуде. Снижение удельного кровотока на этой стадии плацентарной недостаточности отражает истощение компенсаторно-приспособительных механизмов в центральной гемодинамике плода.

Проведенные данные качественного анализа спектрограмм протока свидетельствуют о повышении периферического сосудистого сопротивления в аорте плода. Это, с одной стороны, обусловлено увеличением сопротивления терминальной сосудистой сети плаценты, куда направляется около 40-60% крови из аорты плода. Другим фактором, определяющим повышение сосудистой резистентности, является спазм периферических сосудов плода, представляющий собой один из механизмов компенсаторной централизации кровообращения плода в условиях снижения плацентарной перфузии и соответствующего кислородного и метаболического дефицита.

При синдроме задержки развития плода отмечается уменьшение индекса резистентности кровотока в среднемозговой артерии, что связано с возрастанием диастолического компонента кровотока. Это свидетельствует о наличии компенсаторных механизмов поддержания нормального кровоснабжения головного мозга плода в условиях сниженной плацентарной перфузии. Следует отметить, что данный феномен сохраняется в плоть до антенатальной гибели плода.

Крайне неблагоприятный признак для плода при плацентарной недостаточности – появление критических показателей плодово-плацентарного кровообращения. В случаях тяжелой плацентарной недостаточности, когда повышение сосудистого сопротивления достигает или превышает перфузионное диастолическое давление, кровоток в фазу диастолы прекращается или приобретает обратное направление. В таких случаях, представляющих крайнюю степень нарушения гемодинамики в артерии пуповины, диастолический компонент кровотока на доплерограммах не регистрируется или

регистрируется ниже изолинии. Прогноз для плода при критическом состоянии плодово-плацентарного кровообращения тем неблагоприятнее, чем в более ранние сроки оно обнаруживается.

Сопоставление клинических данных с показателями кровотока в сосудах плода при критическом состоянии плодово-плацентарного кровообращения позволило выделить определенную этапность развития патологического процесса. Первоначально патологические изменения регистрируются в артерии пуповины, а затем и в аорте плода. Периферический спазм сосудов плода в этих случаях достигает максимальных значений, обуславливая нарушение гемодинамики в его аорте, и выражается появлением в ней нулевого и ретроградного кровотока.

Таким образом, обнаружения критического нарушения плодово-плацентарного кровотока свидетельствует о декомпенсированной плацентарной недостаточности. В данных условиях дальнейшее полноценное развитие плода невозможно, и беременность в большинстве случаев заканчивается его антенатальной гибелью. Поэтому при диагностированных критических нарушениях фетоплацентарного кровотока обоснованным является экстренное родоразрешение. При определении акушерской тактики метода родоразрешения необходимо учитывать срок беременности, степень зрелости плода, а также форму и степень тяжести задержки его развития.

Проведенные многолетние исследования убедительно свидетельствуют о необходимости включения доплерометрического исследования кровотока в сосудах плода и маточной артерии в обязательный комплекс обследования беременных. Первое исследование должно быть проведено уже в 16-20 недель беременности, так как в эти сроки обнаруживаемые патологические типы доплерограмм в артерии пуповины и аорте плода регистрируются намного раньше изменений фетометрических показателей. Кроме этого, доплерометрическое исследование кровотока в маточной артерии во II триместре беременности обладает высокой прогностической ценностью для беременных с последующим развитием позднего гестоза. Учитывая большую вариабельность параметров объемного кровотока, значительные потенциальные ошибки при их вычислении, а также невозможность точного их определения в маточной артерии и артерии пуповины, необходимо в клинической практике использовать оценку кривых скоростей кровотока

с вычислением индексов, характеризующих состояние периферической сосудистой резистентности. Предпочтение должно быть отдано определению систоло-диастолического отношения.

Таким образом доплерометрическое исследование кровотока в системе «мать – плацента – плод» имеет большое значение в акушерской практике и открывает новые перспективы в снижении перинатальной заболеваемости и смертности.

1.13 Ультразвуковая диагностика синдрома задержки развития плода

В настоящее время современные методы изучения роста и развития плода позволили достаточно четко выделить синдром задержки развития плода как типичное проявление выраженной фетоплацентарной недостаточности. Частота этого синдрома, по данным разных авторов, колеблется от 2,4 до 17%. В последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению частоты синдрома задержки развития плода, что связано как с истинным увеличением этой патологии, так и со значительным улучшением антенатальной диагностики.

Различают две формы синдрома задержки развития плода: симметричную, которая наблюдается в 27% случаев, и ассиметричную, на долю которой приходится 73% наблюдений. Формы синдрома различаются по этиологическому фактору, срокам возникновения, соотношениям показателей фетометрии, степени страдания плода, а также перинатальным исходом. Поэтому ранней диагностике синдрома задержки развития плода и особенно его форме и степени тяжести следует уделять особое внимание.

Симметричная форма синдрома задержки развития плода характеризуется преимущественно равномерным уменьшением его размеров, в связи с чем отмечается пропорциональное уменьшение массы и длины плода. Этиологическими факторами этой формы развития плода чаще всего являются внутриутробные инфекции, хромосомные нарушения, врожденные пороки развития, неправильное питание матери, курение и др. Развивается данная форма обычно в ранние сроки беременности и часто приводит к антенатальной гибели плода.

При асимметричной форме синдрома задержки развития плода в меньшей степени отстает в развитии головной мозг и скелет плода, в большей степени страдают паренхиматозные органы, прежде всего печень. При этом масса плода снижена, а длина находится в пределах гестационного возраста. Ассиметричная форма синдрома задержки развития плода возникает обычно в III триместре беременности на фоне разных экстрагенитальных заболеваний и осложнений беременности.

Проведенные исследования свидетельствуют, что синдром задержки развития плода в около 60% случаях не выявляется антенатально клиническими методами. В настоящее время наиболее точным методом диагностики синдрома задержки развития плода является ультразвуковое исследование, в процессе которого проводят фето- и плацентометрию, а также оценку деятельности разных органов и систем плода, что позволяет не только своевременно выявлять ту или иную форму и степень тяжести синдрома, но и оценивать состояние всей фетоплацентарной системы в целом и ее адаптационные возможности. Ультразвуковая диагностика синдрома задержки развития плода основана на сопоставлении фетометрических показателей, полученных в результате ультразвукового исследования, со среднефизиологическими показателями, характерными для данного срока беременности.

При диагностике синдрома задержки развития плода следует использовать определения бипариетального размера головки, среднего диаметра живота и длины бедренной кости плода. При обнаружении несоответствия одного или всех фетометрических показателей сроку беременности необходимо производить расширенную фетометрию с вычислением окружности головки и живота, а также отношений между ними и между длиной бедренной кости и окружностью живота.

Отношение длины бедренной кости к окружности живота, выраженное в процентах, в отличие от отношения окружности головки к окружности живота, имеет существенное преимущество. Во-первых, данный показатель практически не меняется со сроком беременности после 22-24 недель, составляя в среднем 21,8%. Во-вторых, отношение длины бедренной кости к окружности живота имеет значительно меньшие индивидуальные колебания.

На основании проведенных исследований были выделены три степени тяжести синдрома задержки развития плода. При первой степени отмечается отставание показателей фетометрии от нормативных более чем на 2 недели; при второй степени – на 3-4 недели; третья степень тяжести синдрома характеризуется отставанием показателей фетометрии более чем на 4 недели беременности.

Эхографическими критериями симметричной формы синдрома задержки развития плода является пропорциональное отставание всех основных фетометрических параметров, численные значения которых находятся, как правило, ниже индивидуальных колебаний, присущих данному сроку беременности. Необходимо отметить, что отношения окружности головки к окружности живота и длины бедренной кости к окружности живота остаются в пределах нормативных значений. При симметричной форме синдрома наблюдается высокая частота обнаружения врожденных пороков развития плода, поэтому в случаях выявления данной формы синдрома пристальное внимание должно уделяться обследованию внутренних органов плода. Наиболее часто встречаются пороки сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы, а также нарушения остеогенеза.

Для асимметричной формы синдрома задержки развития плода характерно преимущественно отставание размеров внутренних органов брюшной полости плода, в связи с чем происходит уменьшение размеров его живота. Показатели размеров головки и длины бедренной кости длительное время остаются в пределах физиологической нормы. При асимметричной форме синдрома отмечается достоверное повышение отношений окружности головки к окружности живота и длины бедренной кости к окружности живота. Асимметричная форма синдрома задержки развития плода может быть установлена уже при первом ультразвуковом исследовании в случае обнаружения несоответствия между указанными выше фетометрическими показателями. В тех случаях, когда срок беременности точно не установлен, предпочтение следует отдавать отношению длины бедренной кости к окружности живота и проводить динамическое эхографическое наблюдение с интервалом 2-3 недели для оценки только фетометрических показателей. Следует также учитывать возможность неравномерного, скачкообразного темпа роста плода в конце II и начале III триместра беременности.

В отличие от ассиметричной формы, ультразвуковая диагностика симметричной формы синдрома задержки развития плода при первом ультразвуковом исследовании часто вызывает затруднения. Поэтому окончательный диагноз симметричной формы синдрома обычно может быть поставлен через 1-2 недели. При динамическом наблюдении при симметричной форме синдрома задержки развития плода отмечается пропорциональное снижение темпа роста фетометрических показателей, которые также являются важными критериями оценки эффективности проводимой терапии.

Наряду с показателями фетометрии большое значение в диагностике синдрома задержки развития плода имеют данные ультразвуковой плацентографии, оценка количества околоплодных вод и кривых скоростей кровотока в маточной артерии и сосудах плода.

Установлено, что у беременных с задержкой развития плода плацента почти в два раза чаще располагается на передней стенке матки по сравнению с неосложненной беременностью. В 30,7% случаев синдрома задержки развития плода отмечается уменьшение толщины плаценты. Особое значение имеет ультразвуковая оценка стадий «созревания» плаценты при диагностике синдрома задержки развития плода. Анализ проведенных исследований показал, что в 64% наблюдений при синдроме задержки развития плода отмечалось преждевременное «созревание» плаценты.

В последнее время термин «преждевременное «созревание» плаценты» обычно не употребляется в ультразвуковом описании, так как предпочтение при установке диагноза отдается исследованию кривых скоростей кровотока в маточных артериях беременной и сосудах плода.

Маловодие, не являясь специфическим признаком синдрома задержки развития плода, наблюдается в 42,3% случаев, что подтверждается данными литературы. Возникновение маловодия при синдроме задержки развития плода связано, по-видимому, с нарушением продукции околоплодных вод амниотической оболочкой, а также со снижением функции почек плода.

Большие перспективы в ранней диагностике синдрома задержки развития плода и оценке состояния всей фетоплацентарной системы в целом открывает доплерометрическое исследование кровотока в сосудах плода и маточных артериях. Наиболее ценную информацию о маточно-плацентарном и плодово-плацентарном

кровообращении представляет анализ кривых скоростей кровотока в артерии пуповины, аорте плода и маточной артерии. Комплексная оценка кровообращения в системе «мать – плацента – плод» позволяет дифференцированно подходить к оценке патогенетического варианта развития синдрома задержки развития плода и правильно решать вопросы акушерской тактики. Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости включения доплерометрического исследования кровотока в обязательный комплекс обследования беременных с синдромом задержки развития плода. При этом первое исследование должно быть проведено уже в 18-22 недель беременности, так как в эти сроки обнаруживаемые патологические типы доплерограмм в артерии пуповины и аорте плода регистрируются значительно раньше изменений фетометрических показателей.

Как было отмечено выше, при синдроме задержки развития плода обнаруживается снижение диастолического компонента кровотока в аорте плода, в артерии пуповины и в маточной артерии. Первичность и степень тяжести нарушений кровотока в этих сосудах определяются этиопатогенетическим вариантом развития синдрома. Снижение диастолического компонента кровотока связано с повышением резистентности периферического сосудистого русла. В клинической практике удобно использовать систоло-диастолическое отношение кровотока, которое в артерии пуповины при синдроме задержки развития плода в III триместре беременности выше 3,0, а в маточной артерии выше 2,4, при этом повышение показателя находится в прямой зависимости от степени тяжести синдрома. При несоответствии фетометрических показателей сроку беременности доплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока позволяет подтвердить или исключить синдром задержки развития плода. Если показатели кровотока в маточной артерии и артерии пуповины находятся в пределах нормативных значений, то наличие синдрома задержки развития плода маловероятно.

К критическим показателям плодово-плацентарного кровотока при синдроме задержки развития плода относятся нулевые или отрицательное значение диастолического компонента кровотока, регистрируемые как одновременно в артерии пуповины и аорте плода, так и изолированно в артерии пуповины, что свидетельствует

о декомпенсированный фетоплацентарной недостаточности, в условиях которой дальнейшее развитие плода невозможно и обычно сопровождается его антенатальной гибелью. Поэтому при установлении критического состояния плодово-плацентарного кровотока обоснованным является немедленное родоразрешение.

1.14 Ультразвуковая плацентография

Ультразвуковая плацентография позволяет точно определить локализацию плаценты, ее размеры, оценивать структуру и выявлять наличие патологических изменений. Это имеет важное практическое значение для решения многих вопросов акушерской тактики ведения беременности и родов.

Идентификация хориона при ультразвуковом сканировании невозможна с 7-8-й недель беременности. С начала II триместра беременности плацента визуализируется на фоне околоплодных вод в виде образования средней эхоплотности, располагающегося чаще всего на нескольких стенках матки. Плодовая поверхность плаценты ограничено четкой эхоплотной полоской, называемой хориальной мембраной. Однако в действительности это отражение дает амниотическая оболочка, покрывающая хориальную мембрану. Между амнионом и хориальной мембраной находится много крупных сосудов, анастомозирующих с веной пуповины в месте ее вхождения в плаценту. Эти вены иногда интерпретируются как кисты плаценты, но при тщательном исследовании с помощью современной доплеровской аппаратуры удастся обнаружить наличие кровотока в этом пространстве.

Материнская поверхность плаценты выглядит менее четко и выявляется в виде неравномерной эхонегативной структуры, представленной базальным слоем плаценты и маточными венами. Венозные сплетения базального слоя плаценты и маточные вены лучше визуализируются при локализации плаценты на задних боковых стенках матки. Они практически не видны при расположении плаценты на передней стенке из-за сильного отражения ультразвуковых волн от кожи передней брюшной стенки и слабого их распределения вблизи от поверхности ультразвукового датчика. По краям плаценты базальный слой плаценты более компактный. В ряде случаев удастся четко визуализировать краевой синус плаценты.

В I триместре беременности плацента представляется в виде гомогенного образования высокой плотности. С середины II триместра беременности она становится неоднородной и приобретает зернистое строение. Иногда в паренхиме плаценты визуализируются эхонегативные участки округлой формы, в литературе получившие название «черной дыры». «Черные дыры» плаценты обычно являются случайной находкой при ультразвуковом исследовании и встречаются в 5% неосложненной беременности в сроке от 20 до 35 недель. При доношенном сроке беременности их частота возрастает до 25%, причем диаметр достигает почти 2 сантиметра.

Происхождение «черных дыр» не изучено в полной мере и остается спорным вопросом. Некоторые авторы придерживаются мнения, что «черные дыры» представляют собой венозные лакуны в центре котиледонов, куда впадает материнская кровь. По мнению других, эти образования являются результатом свежих кровоизлияний. При проведении сравнительного изучения данных эхографического и последующего морфологического исследования плаценты, ученые пришли к заключению, что «черные дыры» могут иметь разное происхождение. В большинстве случаев крупные «черные дыры», расположенные в паренхиме плаценты, являются сосудистыми лакунами, так как при доплерометрическом исследовании во многих из них обнаруживаются пульсовые движения крови.

Форма плаценты может быть различной. При локализации плаценты на боковых стенках матки с переходом одновременно на переднюю и заднюю стенки она визуализируется в форме полумесяца. Наиболее часто плацента прикрепляется по передней или задней стенке матки с переходом на одну из боковых стенок. В единичных наблюдениях она локализуется в дне матки и в области трубных углов. Окончательное представление о расположении плаценты можно получить только в III триместре беременности, так как изменение формы и положения матки во время беременности оказывает влияние на локализацию плаценты. Установлено, что на протяжении беременности возможна «миграция» плаценты.

Выявление локализации плаценты имеет важное значение для выбора оптимальной акушерской тактики ведения беременности и родов, а также позволяет прогнозировать некоторые акушерские осложнения.

По данным некоторых авторов, при локализации плаценты в дне матки увеличивается средняя продолжительность родов и частота патологической кровопотери, а также возрастает частота оперативных вмешательств. Исследования позволили установить, что при слабости родовой деятельностью у первородящих плацента чаще располагалась на передней и переднебоковых стенках матки в верхних ее отделах.

Локализация плаценты оказывает существенное влияние на положение плода. Установлено, что при расположении плаценты в дне матки тазовое предлежание в конце беременности возникает у 24% плодов, а при локализации плаценты в области внутреннего зева тазовое предлежание встречается у 20% женщин. Наиболее часто (72,6%) при тазовом предлежании плода плацента локализуется в области трубных углов матки, в то время как при головном предлежании прикрепление плаценты в области трубных углов матки обнаружено только 0,8% случаев.

Определение локализации плаценты должно быть осуществлено перед проведением диагностических, таких как амниоцентез, биопсия хориона, и лечебных инвазивных манипуляций. Следует отметить, что проведение интраамниальных лечебно-диагностических вмешательств наиболее безопасно при использовании специальных ультразвуковых датчиков, позволяющих проводить исследование под контролем зрения. Применение указанной методики дает возможность полностью контролировать продвижение инструмента в правильном направлении, что позволяет практически исключить осложнения во время и после операции.

Проведенные динамические ультразвуковые исследования подтвердили, что в течении беременности локализация плаценты изменяется. Частота низкого прикрепления и предлежания плаценты во II триместре значительно превышает ее частоту в конце беременности, что, по-видимому, связано с «миграцией» плаценты.

Хотя термин «миграция» плаценты не отражает сущности происходящего процесса, он широко используется в клинической практике. В основе «миграции» плаценты лежит процесс формирования и развития нижнего сегмента матки во II половине беременности, при котором плацента вместе с подлежащим миометрием смещается по направлению к дну матки, в результате чего ее нижний край отходит вверх от области внутреннего зева.

Поэтому «миграция» плаценты может происходить только в одном направлении – от нижнего сегмента к дну матки. Окончательное заключение об уровне расположения нижнего края плаценты следует делать только в конце беременности, проводя сравнительную оценку с результатами предыдущих исследований.

В связи с миграцией плаценты некоторые авторы не считают необходимым уточнять локализацию плаценты при отсутствии клинических симптомов до 36-й недели беременности.

При выявлении предлежания плаценты во II триместре беременности надлежит проводить повторные ультразвуковые исследования через каждые четыре недели вплоть до окончания беременности или до того момента, когда нижний край плаценты не сместится от области внутреннего зева на расстояние более 3 см. Данная тактика дает возможность оценивать темпы «миграции», развитие плода и тем самым прогнозировать течение беременности. При решении вопроса о дальнейшей тактике ведения беременной с предлежанием или низкими прикреплением плаценты необходимо учитывать только данные ультразвукового исследования, проведенного не более чем одну неделю назад.

Клинические наблюдения убедительно свидетельствуют, что при наличии кровянистых выделений из половых путей у беременных с предлежанием плаценты частота ее «миграции» значительно ниже, а частота различных осложнений возрастает. Было установлено, что предлежание плаценты во II триместре беременности у 26,2% женщин сопровождается появлением кровянистых выделений из влагалища. Из этой группы беременных у 76,5% женщин была в последующем произведена операция кесарева сечения в связи с предлежанием плаценты.

При низком расположении плаценты увеличивается частота преждевременных родов и число детей, родившихся с небольшой массой тела. Во время беременности у них чаще наблюдаются явления угрожающего выкидыша. Низкое прикрепление плаценты – фактор риска развития истмико-цервикальной недостаточности. У беременных с аномалиями прикрепления плаценты в 47,5% случаев была диагностирована истмико-цервикальная недостаточность.

В литературе описаны разные темпы миграции плаценты. Обычно выделяют три типа миграции: быстрый, умеренный и

медленный. При первом типе «миграция» плаценты происходит быстро в течение 2-3 недель и завершается в среднем к 24 неделе. При этом типе «миграции» плаценты примерно в 50% наблюдений происходит самопроизвольное прерывание беременности. При умеренном типе миграции этот процесс занимает около 5 недель. Прерывание беременности отмечено в 5,8% случаев. Третий тип «миграции» происходит в течение 8-10 недель, заканчивается в среднем к 34-й неделе беременности, исходы для плода в этих случаях наиболее благоприятные.

Для установления предлежания плаценты ультразвуковое исследование необходимо проводить при достаточно наполненном, но не переполненном мочевом пузыре, что позволяет лучше визуализировать шейку матки и область внутреннего зева. Переполненный мочевой пузырь значительно влияет на ультразвуковую картину органов малого таза. Это выражается в том, что внутренний зев матки смещается очень высоко и шейка матки как бы удлиняется – это может создавать сложное представление о предлежании плаценты или ее низком прикреплении.

Для диагностики предлежания плаценты следует использовать стандартное продольное сканирование и ряд косых сечений при абдоминальном исследовании, а также рекомендуется использование внутриматочного датчика. Предлежание плаценты при ультразвуковом исследовании характеризуется наличием плацентарной ткани в области внутреннего зева. Обычно не возникает особых сложностей при диагностике полного предлежания плаценты, когда она полностью перекрывает область внутреннего зева и переходит при этом на переднюю и заднюю стенки матки. Однако ультразвуковая диагностика неполного предлежания плаценты до настоящего времени остается окончательно нерешенным вопросом, так как отсутствуют четкие эхографические критерии данной патологии. Тем не менее при обнаружении в конце беременности нижнего края плаценты близко к области внутреннего зева вероятность неполного предлежания плаценты достаточно высока.

Низким прикреплением плаценты принято считать обнаружение ее нижнего края на расстоянии не более 6 см от внутреннего зева при доношенном сроке беременности. Иногда при локализации плаценты на задней стенке матки возникают трудности при постановке диагноза вследствие значительного поглощения

ультразвуковых волн предлежащей головкой плода. В этой ситуации следует легким надавливанием руки вперед через переднюю брюшную стенку отодвинуть головку плода или придать беременной тренделенбургское положение с тем, чтобы обеспечить акустическое окно в области внутреннего зева. Предлежание плаценты может быть также установлено на основании увеличения расстояния между задней стенкой матки и головка плода на 2 см и более. Отсутствие уменьшения этого расстояния при надавливании на головку плода со стороны передней брюшной стенки матери служит дополнительным признаком, подтверждающим этот диагноз.

Применение ультразвукового исследования оказывает большую помощь в диагностике преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Эхографическими критериями данной патологии является наличие эхонегативного пространства между стенкой матки и плацентой, что свидетельствует о скоплении крови, иногда достигающим больших размеров. Ретроплацентарная гематома значительных размеров обычно визуализируется легко и чаще всего имеет округлую форму и неоднородную эхоструктуру с эхонегативными включениями, схожими с акустической плотностью околоплодных вод. Динамическое эхографическое наблюдение значительно помогает оценить течение патологического процесса, или прогрессирование отслойки плаценты с увеличением размеров гематомы, или стабилизацию отслойки с последующей организацией участка гематомы. Организованный сгусток крови в дальнейшем часто не визуализируется. Следует отметить большую частоту выявления преждевременного «созревания» плаценты при преждевременной ее отслойке, которая наблюдается в 83% случаев. Если участок преждевременной отслойки плаценты имеет небольшие размеры, то он с трудом поддается визуализации. Визуализация гематомы при ультразвуковом исследовании при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты возможно только в 25% случаев. Исключение составляют только случаи при низком прикреплении плаценты или ее предлежании.

Ультразвуковое исследование у беременных с подозрением на преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты должно проводиться специалистом, имеющим достаточный опыт работы.

Эхографический диагноз преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты иногда приходится дифференцировать со значительно расширенной венозной сетью базального слоя, визуализируемой в этих случаях в виде эхонегативного пространства с линейными структурами толщиной до 7-8 мм. Данный феномен, по-видимому, обусловлен замедлением кровотока в расширенных венозных сплетениях базального слоя. В отличие от преждевременной отслойки плаценты, эхонегативная зона при этом имеет приблизительно одинаковую структуру и толщину и выявляется почти во всей площади плаценты, когда она располагается на боковой или задней стенке матки. Значительное увеличение негативного пространства в области базального слоя свыше 10 мм с закономерным постоянством определяется при артериальной гипертензии у беременных и является патогномоничным ультразвуком признаком данной патологии.

При оценке размеров плаценты с использованием ультразвуковых приборов точно определить возможно только ее толщину. Измерение общих размеров плаценты во II половине беременности практически невозможно из-за небольших размеров используемых ультразвуковых датчиков. Установлено, что при неосложненном течении беременности происходит постепенное увеличение ее толщины в среднем от 1 см в 9-10 недель до 3,5 см в 35-36 недель беременности. К концу беременности толщина плаценты несколько уменьшается и составляет в среднем 3,4 см.

При гемолитической болезни и выраженной неиммунной водянке плода, а также при сахарном диабете у беременной толщина плаценты, как правило, увеличивается до 5-6 см и более. Плацентарная недостаточность характеризуется, наоборот, истончением плаценты. Однако чаще при этой патологии толщина плаценты находится в пределах индивидуальных колебаний. Так, при синдроме задержки развития плода только в 30,7% наблюдений установлено, что толщина плаценты была ниже нормативных значений. Поэтому измерения толщины плаценты при ультразвуковом исследовании имеет лишь вспомогательное значение.

Особого внимания заслуживает вопрос об изменении, эхографической структуры плаценты на протяжении беременности. Для стандартизации этих изменений были предложены разные критерии. Наибольшее распространение в клинической практике

получила классификация, разработанная Р. Grannum и соавторами в 1979 году. Данная классификация основана на выявлении характерных изменений в хориальной мембране, паренхиме плаценты и базальном слое. Выделяют четыре стадии изменения структуры плаценты.

Стадия «0» характеризуется однородной структурой плаценты и ровной гладкой хориальной мембраной. Базальный слой не идентифицируется. Такая ультразвуковая картина плаценты наблюдается преимущественно во II триместре беременности.

Стадия «1» начинает выявляться с III триместра и характеризуется наличием ткани плаценты отдельных эхонегативных зон. Хориальная мембрана становится слегка волнистой. Базальный слой остается неизменным.

Стадия «2» формируется начиная с 32-33-й недели беременности. При этом в ткани плаценты увеличивается количество эхонегативных зон, шероховатость хориальной мембраны становится больше, но не достигает базального слоя, в котором появляются множественные мелкие эхопозитивные включения.

Стадия «3» характерна для доношенного срока беременности и определяется по наличию шероховатостей хориальной мембраны, достигающих базального слоя, плацентарная часть ткани разделена на эхонегативные множественные зоны и имеет дольчатое строение, в базальном слое отмечается большое количество сливающихся эхопозитивных зон.

Процесс изменения структуры плаценты происходит неравномерно. Чаще он совершается от периферических отделов плаценты к ее центру. При неосложненном течении беременности плацента обычно последовательно проходит стадии от «0» до «2», «3». Однако это наблюдается не всегда, в связи с чем при доношенном сроке беременности нередко встречается и «1» стадия.

Частота разных стадий структуры плаценты в течении беременности не одинакова.

При оценке толщины плаценты в зависимости от стадии ее структурности выявлена обратно пропорциональная зависимость: по мере прогрессирования стадии структурности плаценты отмечается уменьшение ее толщины.

Наиболее важное клиническое значение имеет оценка стадии структурности плаценты при осложненном течении беременности

и экстрагенитальных заболеваниях, при которых нередко развивается фетоплацентарная недостаточность, для которой характерно преждевременное появление стадий «2» и «3», причем степень этого процесса отражает тяжесть инволютивных морфологических изменений в плаценте. При выявлении стадии «3» структурности плаценты при недоношенной беременности в 78% наблюдений отмечается различные осложнения в перинатальном периоде. Также выявлена тесная взаимосвязь стадии структурности плаценты с преждевременными родами.

Многие авторы относят преждевременное появление более высокой структурности плаценты в начале III триместра беременности к достаточно надежным диагностическим критериям синдрома задержки развития плода. При синдроме задержки развития плода было обнаружено, что в 64% наблюдений отмечалось преждевременное изменение структурности плаценты. В некоторых случаях появление преждевременного изменения структурности плаценты предшествовало изменению фотометрических показателей.

Внедрение в акушерскую практику ультразвуковых приборов, позволяющий измерять кровоток в магистральных сосудах плода, сделало возможным осуществлять функциональную оценку кровообращения в плодовой части плаценты. Определение систоло-диастолического коэффициента кривых скоростей кровотока в артерии пуповины позволяет оценивать сосудистую резистентность плодовой части плаценты. Увеличение данного показателя по сравнению с нормативными значениями находится в прямой зависимости от степени преждевременного изменения структурности плаценты и свидетельствует о нарушении кровотока в ее плодовой части. Наиболее значительное увеличение выявляется при синдроме задержки развития плода и обусловлено достоверным снижением диастолического компонента кровотока в артерии пуповины. Прогностически крайне неблагоприятным признаком для плода являются нулевые или отрицательные значения диастолического компонента кровотока в артерии пуповины.

В последнее время многие авторы предлагают не обращать внимания на степень структурности плаценты и опираться в диагностике синдрома задержки развития плода только на показатели кровотока в сосудах плода и матки.

При ультразвуковом исследовании можно выявить кальциноз плаценты, который чаще наблюдается при перенесенной беременности и характеризуется наличием в паренхиме множественных мелких и крупных, обычно сливающихся, петрификатов, выявляемых в виде включений повышенной акустической плотности. Плацента приобретает выраженное дольчатое строение в связи с распространением патологического процесса и на междольковые перегородки.

Ультразвуковое исследование позволяет выявить и кисты плаценты, которые имеют вид четко очерченных эхонегативных образований, чаще круглой формы с однородным содержимым. Одиночные кисты плаценты обычно не вызывают серьезных осложнений. В то же время множественные кисты, выявляемые при ультразвуковом исследовании обычно в конце I и во II триместрах беременности, нередко приводят к задержке развития плода или преждевременному прерыванию беременности.

Важное значение приобретает и эхографическая антенатальная диагностика различных опухолей плаценты, таких как хориоангиома, гемангиома, тератома и др., которые чаще выявляются в виде образований сферической формы, могут иметь капсулу или смешанную эхоструктуру с включением повышенной акустической плотности.

Таким образом, ультразвуковая плацентография должна являться обязательным компонентом эхографического исследования в акушерстве с целью раннего выявления патологических изменений в фетоплацентарной системе.

1.15 Ультразвуковая оценка околоплодных вод у беременных женщин

Амниотическая жидкость – биологически активная среда, окружающая плод и выполняющая в течение всей беременности и родов многообразные функции (предохраняет плод от воздействия химических, механических, инфекционных агентов, непосредственного контакта с внутренней поверхностью плодного мешка; циркуляция амниотической жидкости служит мощным формообразующим и тренирующим фактором для дыхательной и выделительной систем плода).

Маловодие и многоводие – универсальный интегрированный ответ женского организма на любое выраженное неблагополучие в состоянии здоровья беременной или плода, связанное с перенесенными инфекциями, эндокринной патологией и другими неблагоприятными факторами внутренней и внешней среды. Многоводие – это избыточное накопление амниотической жидкости; маловодие – уменьшение амниотической жидкости (менее 0,5 л). До настоящего времени нет четкого представления об этиологии и патогенезе патологии околоплодных вод. По данным В. О. Орчакова (2002), Е. F. Magann и соавт. (2003), идиопатическое маловодие и многоводие, когда не выявляется какая-либо патология матери и плода, встречается в 20,1-66,7% случаев.

Определение количества околоплодных вод имеет важное практическое значение, так как у беременных с мало- и многоводием чаще наблюдаются врожденные пороки развития плода. Значительно выше и перинатальная смертность при нарушенном количестве околоплодных вод по сравнению с нормальным их количеством.

До настоящего времени точные эхографические критерии определения количества околоплодных вод не разработаны. Проведенные исследования показали, что ультразвуковая диагностика мало- и многоводия, основанная на общей ориентировочной оценке исследователем количества амниотической жидкости, относительно точна.

Многоводие имеет разную этиологию и является ранним симптомом разных патологических процессов в организме матери и плода. Многоводие определяется как увеличение количества амниотической жидкости более чем на два стандартных отклонения выше среднего для данного срока беременности. Во внимание принимаются ультразвуковые критерии, которые включают максимальный вертикальный карман больше 8 см или индекс амниотической жидкости более 24. Частота встречаемости многоводия составляет примерно 15%.

Частота встречаемости многоводия в разные сроки беременности составляет от 0,12 до 3% и колеблется в больших пределах в разные сроки гестации: 16-19 недель – 1,5%; 20-23 недели – 8,9%; 24-27 недель – 12,2%; 28-32 недели – 28,4%; 33-38 недель – 19,6%.

Классификация многоводия:

- в зависимости от количества околоплодных вод:
 - легкая степень (1500-3000 мл);
 - средняя степень (3100-5000 мл);
 - тяжелая степень (>5000 мл);
- в зависимости от скорости нарастания количества амниотической жидкости:
 - острое (тяжелой степени);
 - хроническое (умеренной и легкой степени);
- в зависимости от времени возникновения к сроку гестации:
 - первичное (18-25 недель);
 - вторичное (после 25 недель).

Механизм образования амниотической жидкости не изучен в достаточной степени. Однако многие исследователи предполагают следующие механизмы образования околоплодных вод в зависимости от срока гестации. Так, в I триместре амниотическая жидкость – это транссудат материнской плазмы через хорион и амнион в процессе ремоделирования спиральных артерий. Во II-III триместре основной источник образования околоплодной жидкости – плод (моча и альвеолярная жидкость). Главный источник амниотической жидкости – моча плода. При доношенной беременности суточное количество мочи – 400-1200 мл. С 20 до 40-й недели количество мочи возрастает в 10 раз. Моча – это гипотоническая жидкость. Легкие доношенного плода секретируют 300-400 мл жидкости в сутки. Легочная жидкость представляет собой транссудат, практически лишенный белка, с осмолярностью, равной осмолярности плодовой плазмы. Легочная жидкость не имеет прямого отношения к регуляции гомеостаза жидкости в организме плода. Основная роль легочной жидкости – способствование расправлению легочной ткани, обеспечивающего рост легких. К моменту рождения количество легочной жидкости должно уменьшаться в связи с переходом к внешнему дыханию.

Постоянство объема околоплодных вод обеспечивается продукцией мочи и легочной жидкости, резорбцией амниотической жидкости плодом в результате заглатывания и оттока через хориональную и амниотическую оболочки в систему материнского и плодового кровотока. Околоплодные воды полностью обновляются

каждые 3 часа. Установлено, что при доношенной беременности в течение 1 часа обменивается около 500-600 мл, то есть 1/3 от общего объема. Полный обмен происходит в течение 3 часов, а смена всех растворенных в водах веществ – за 5 суток. В обмене амниотической жидкости некоторые исследователи отводят ведущую роль параплацентарному пути, то есть через внеплацентарные части плодных оболочек.

Причины возникновения многоводия многочисленны, их можно сгруппировать следующим образом.

1. Основная причина – фетоплацентарная дисфункция, при которой возникает снижение резорбции и увеличение продукции околоплодных вод.

2. Причины, связанные с заболеваниями матери (сахарный диабет, инфекционная и воспалительная патология).

3. Причины, связанные с патологией плода: синдром фето-фетальной гемотрансфузии, гемолитическая болезнь плода, пороки развития желудочно-кишечного тракта (наличие атрезий), центральной нервной системы (развитие глотательной дисфункции), хромосомные аномалии и наследственные болезни (чаще всего трисомия 21-й, а затем трисомия 18-й и 13-й хромосом), пороки развития сердечно-сосудистой системы, аритмии (развитие сердечной недостаточности и водянки плода).

Установлено, что многоводие чаще является результатом транссудации жидкости через мозговую оболочку при энцефалопатии либо результатом неврологических нарушений, приводящих к изменению глотательных движений плода, уменьшения продукции антидиуретического гормона или следствием возникновения механической компрессии в шейной области плода. Наличие многоводия при пороках развития кишечника связано с тем, что нормальный плод заглатывает большое количество амниотической жидкости, регулируя тем самым количество околоплодных вод. Поэтому при высокой кишечной непроходимости, чаще атрезии тонкой кишки, возникает многоводие.

4. Причины, связанные с патологией плаценты: хорионангиома, плацента, окруженная валиком (*placenta circumvallate*). В этих случаях при ультразвуковом исследовании часто определяются выраженные изменения в плаценте.

5. Идиопатическое многоводие.

При проведении ультразвукового исследования определено, что для многоводия характерно наличие больших эхонегативных пространств в полости матки. При этом, как правильно, отмечается повышенная двигательная активность плода, а также лучше визуализируются его конечности, внутренние органы и пуповина.

Маловодие характеризуется значительным уменьшением эхонегативных пространств в полости матки. Поэтому при маловодии, в отличие от многоводия, намного сложнее проводить обследование внутренних органов плода и измерять его биометрические параметры. Маловодие обычно сопутствует порокам развития почек плода – двусторонней агенезии почек, двусторонней мультикистозной дисплазии почек и др.

Инструментальные методы исследования количества околоплодных вод

Существуют два основных метода определения количества околоплодных вод:

1. Измерение одиночного вертикального кармана.
2. Определение индекса амниотической жидкости.

Первой наиболее надежной эхографической методикой диагностики маловодия является метод, предложенный F. A. Manning с соавторами в 1981 году, который основан на измерении свободного пространства вод от частей тела плода до поверхности матки. При измерении одиночного вертикального кармана оценивается вертикальный размер самого большого кармана с амниотической жидкостью, который не содержит пуповины или конечностей плода и измеряется под прямым углом к контуру матки и перпендикулярно полу. Одиночный вертикальный канал является критерием, который используется для оценки биофизического профиля плода для документирования соответствия объема амниотической жидкости.

Второй метод основан на оценке индекса амниотической жидкости. Индекс амниотической жидкости рассчитывается путем суммирования глубины (в сантиметрах) четырех разных карманов жидкости, которые не содержат пуповины или конечностей плода, в четырех квадрантах живота, при этом датчик располагается перпендикулярно полу, а пупок используется в качестве контрольной точки.

Диагностические критерии оценки объема амниотической жидкости:

- максимальная глубина одиночного вертикального канала: 2-8 см – норма; 2 см – пограничный уровень; менее 2 см – маловодие; более 8 см – многоводие;

- индекс амниотической жидкости: менее 5 см – маловодие, более 24 см – многоводие.

При многоводии определяется максимальная глубина одиночного вертикального канала (более 8 см) или индекс амниотической жидкости (более 25 см). При величине одиночного вертикального канала 8-11 см диагностируется легкое многоводие; 12 до 15 см – умеренное многоводие; выше 16 см – тяжелое многоводие. При индексе амниотической жидкости 25,0-29,9 см диагностируется легкое многоводие; 30,0–34,9 см – умеренное многоводие; более 35,0 см – выраженное многоводие.

При маловодии определяется максимальная глубина одиночного вертикального канала (менее 2 см) или индекс амниотической жидкости (менее 5 см). При измерении индекса амниотической жидкости по степени маловодия разделяют: легкую степень – 5-4 см; умеренную степень – 3,9-2,1 см; тяжелую степень – менее 2 см.

При многоплодной беременности методом выбора является измерение одиночного вертикального канала.

Крайне неблагоприятный прогностический признак – выявление выраженного маловодия во II триместре беременности. Практически во всех случаях с маловодием в сроках 18-26 недель обычно происходит прерывание беременности либо наступает антенатальная гибель плода или новорожденные умирают в первые дни жизни. В 40,3% случаев отмечается наличие врожденных пороков развития почек. Данные об очень высокой перинатальной смертности при наличии маловодия в сроке 13-25 недель приводят многие авторы. Именно поэтому при обнаружении прогрессирующего маловодия в процессе динамического ультразвукового исследования во II триместре беременности необходимо ставить вопрос о ее прерывании.

Некоторые исследователи считают, что маловодие является одним из важных диагностических критериев синдрома задержки развития плода. Установлено, что в 89,4% наблюдений при

синдроме задержки развития плода уменьшается объем амниотической жидкости. Эхографическое выявление маловодия можно использовать в качестве скрининг-теста для диагностики задержки развития плода, при этом чувствительность метода составляет 84%, а специфичность 97%. Однако, по данным большинства авторов, маловодие имеет лишь вспомогательное значение в диагностике этого синдрома. Поэтому исследователи делают вывод, что хотя выявление маловодия при ультразвуковом исследовании увеличивает подозрение на наличие синдрома задержки развития плода, однако данный критерий не гарантирует высокой точности и надежности диагностики синдрома.

Учитывая, что маловодие также наблюдается и при многих других осложнениях беременности, его нельзя рассматривать как специфический признак синдрома задержки развития плода. Тем не менее если при ультразвуковом исследовании определяется маловодие, необходимо проводить тщательное обследование плода с точки зрения как выявления его возможной задержки развития, так и диагностики врожденных пороков мочевыделительной системы.

Наряду с определением количества околоплодных вод важно оценивать качественный их состав. Ультразвуковое сканирование в режиме реального времени позволяет четко визуализировать наличие свободноплавающих мелких эхопозитивных частиц, которые в большинстве случаев определяются ближе к концу беременности. При использовании высоко разрешающих ультразвуковых приборов эти частицы могут визуализироваться с начала II триместра беременности и не являются признаком нарушения жизнедеятельности плода в эти сроки. Выявляемые при ультразвуковом исследовании частицы в околоплодных водах представляют собой слущенный эпителий и элементы сыровидной смазки плода. По мнению ряда авторов, визуализация большого количества свободно плавающих мелких эхопозитивных частиц в околоплодных водах является дополнительным эхографическим критерием зрелости легких плода в III триместре беременности. При доношенной беременности степень акустической плотности околоплодных вод находится в широком диапазоне, достигая иногда высоких значений.

1.16 Нормальная ультразвуковая анатомия головного мозга новорожденных детей

Нейросонография позволяет проводить ультразвуковое исследование головного мозга и нервной системы у пациентов разного возраста. При нейросонографии, или нейровизуализации, используются специализированные датчики и частоты ультразвуковых волн, включая транскраниальную доплерографию, отличающиеся от традиционных акушерских и абдоминальных ультразвуковых датчиков. Транскраниальная доплерография позволяет контролировать и измерять кровоток в сосудах головного мозга и является неинвазивным и достаточно точным методом ультразвукового исследования.

Основная цель нейросонографии – выявить или помочь предотвратить аномалии и патологические состояния центральной нервной системы и головного мозга. В случаях, когда профилактика невозможна, нейросонография помогает определить степень повреждения головного мозга. В случаях с инсультами и аневризмами у взрослых нейросонография помогает спасти жизни пациентов.

Наиболее распространенным видом ультразвукового исследования головного мозга является нейросонография новорожденных. Этот тип сонографии включает изучение и диагностику нервной системы и неврологических расстройств, обнаруживаемых у младенцев, у недоношенных, с низким весом при рождении или новорожденных с синдромом задержки развития. Неонатальная нейросонография может использоваться для определения нарушений развития мозга или центральной нервной системы. Среди заболеваний, которые можно выявить с помощью нейросонографии, – церебральный паралич, расщелина позвоночника, изменения головного мозга при генетических синдромах, энцефалите.

Нейросонография – предпочтительный метод для осмотра головного мозга новорожденного. Преимущества краниальной нейросонографии: нейросонография может быть применена непосредственно у постели пациента, безопасна и может выполняться многочисленное количество раз при необходимости; нейросонография помогает выявить динамику роста головного мозга и развитие его поражений. Особенно актуально использование ультразвуковых

исследований в отделениях интенсивной терапии новорожденных благодаря портативности и мобильности. Кроме того, ультразвуковое исследование дешевле метода компьютерной томографии, не оказывает радиационного воздействия и не требует седации новорожденного, которая необходима для проведения магнитно-резонансной томографии.

Роднички на черепе у новорожденных все еще открыты, что позволяет врачам заглянуть внутрь мозга с помощью ультразвукового исследования. Нейросонографию обычно выполняет врач ультразвуковой диагностики, но исследование может быть выполнено и врачом неонатологом, прошедшим соответствующую специализацию. От результатов нейросонографии в большинстве случаев зависит курс терапии и последующий уход за новорожденным.

Нейросонография помогает в ранней оценке и прогнозировании неврологического состояния тяжелобольных новорожденных. Применение ультразвуковой технологии помогает диагностировать разные заболевания на основе полученных изображений черепа. Нейросонограмма обнаруживает такие изменения, как кальцификация, ишемия, кистозное поражение и геморрагические поражения тканей головного мозга. Во многих отделениях интенсивной терапии проводится ранний ультразвуковой скрининг новорожденных, в основном недоношенных, на наличие неврологических отклонений. При выполнении в соответствии с протоколом нейросонография является надежным методом лечения большинства заболеваний новорожденных. С помощью ультразвука, который является портативным и может быть сделан у постели больного, нейросонограмма широко используется в качестве начального инструмента скрининга мозга новорожденного и может выполняться повторно при необходимости.

Расширенное и эффективное использование нейросонографии у новорожденных для выявления черепно-мозговых аномалий, различных состояний, вызывающих тяжелую заболеваемость или смертность, помогает обнаруживать их на ранних стадиях и, таким образом, назначать своевременное и эффективное лечение для улучшения прогноза заболевания.

1.17 История развития нейросонографии

Значительный технологический прогресс в развитии нейросонографии произошел в конце 1950-х годов, когда Лекселл впервые применил ультразвук для оценки внутричерепного содержимого. В то время использовался режим эхо-энцефалографии. Мозг был первым органом, систематически изученным с помощью ультразвука. Энцефалография как модель была разработана в 1950-х годах для выявления структуры средней линии и изменений и получения приблизительной оценки размеров желудочков. В 1960-х годах была введена 2-D эхо-энцефалография, позволяющая улучшить наблюдение за величиной желудочков и внутричерепной пространственной связью. Сканирование в амплитудном режиме (A-mode) и статическое изображение в оттенках серого в настоящее время имеют историческое значение.

Подробные изображения поперечного сечения мозга младенца были впервые опубликованы Коссоффом в 1974 году с использованием автоматического сканера патчей Octoson. На современном этапе ранее используемые линейные матричные системы с большими преобразователями заменили секторные и линейные высокочастотные компактные ультразвуковые датчики, которые легко помещаются над родничком и имеют высокое разрешение при сканировании.

Со времени использования ультразвука Лекселлом в 1956 году (A-режим) и новаторской работы Коссоффа и коллег по ультразвуковому исследованию головного мозга в норме и с гидроцефалией разрешение изображения в оттенках серого в реальном времени существенно возросло. Первые сообщения об ультразвуковом выявлении внутрижелудочковой гипертензии головного мозга появились в конце 1970-х годов (Heimbürger, 1978, Johnson, 1979, Papet, 1979), впоследствии этот метод быстро претерпел изменения и усовершенствования. Цветная и импульсно-волновая доплерография была добавлена к ультразвуковой визуализации черепа, что повысило универсальность нейросонографии.

1.18 Показания для проведения эхографии головного мозга

Определены следующие показания для проведения эхографии головного мозга:

- недоношенность;
- неврологическая симптоматика;
- множественные стигмы дизэмбриогенеза;
- указания на хроническую внутриутробную гипоксию в анамнезе;
- асфиксия в родах;
- синдром дыхательных расстройств в неонатальном периоде;
- инфекционные заболевания у матери и ребенка.

Для оценки состояния мозга у детей с открытым передним родничком используют секторный или микроконвексный датчик с частотой 5-7,5 МГц. Если родничок закрыт, то можно использовать датчики с более низкой частотой – 1,75-3,5 МГц, однако разрешение будет невысоким, что определенно ухудшает качество эхограмм. При исследовании недоношенных детей, а также для оценки поверхностных структур (борозд и извилин на конвексительной поверхности мозга, экстрацеребрального пространства) используют датчики с частотой 7,5-10 МГц.

Акустическим окном для исследования мозга может служить любое естественное отверстие в черепе, но в большинстве случаев используют большой родничок, поскольку он наиболее крупный и закрывается последним. Маленький размер родничка значительно ограничивает поле зрения, особенно при оценке периферических отделов мозга.

Для проведения эхоэнцефалографического исследования датчик располагают над передним родничком, ориентируя его так, чтобы получить ряд корональных (фронтальных) срезов, после чего переворачивают на 90° для выполнения сагиттального и парасагиттального сканирования. К дополнительным подходам относятся сканирование через височную кость над ушной раковиной (аксиальный срез), а также сканирование через открытые швы, задний родничок и область атлантозатылочного сочленения.

По эхогенности структуры мозга и черепа могут быть разделены на три категории:

- гиперэхогенные – кость, мозговые оболочки, щели, кровеносные сосуды, сосудистые сплетения, червь мозжечка;
- средней эхогенности – паренхима полушарий мозга и мозжечка;
- гипоехогенные – мозолистое тело, мост, ножки мозга, продолговатый мозг;
- анэхогенные – ликворсодержащие полости желудочков, цистерны, полость прозрачной перегородки и полость Верге.

1.19 Нормальные варианты мозговых структур

Борозды и извилины

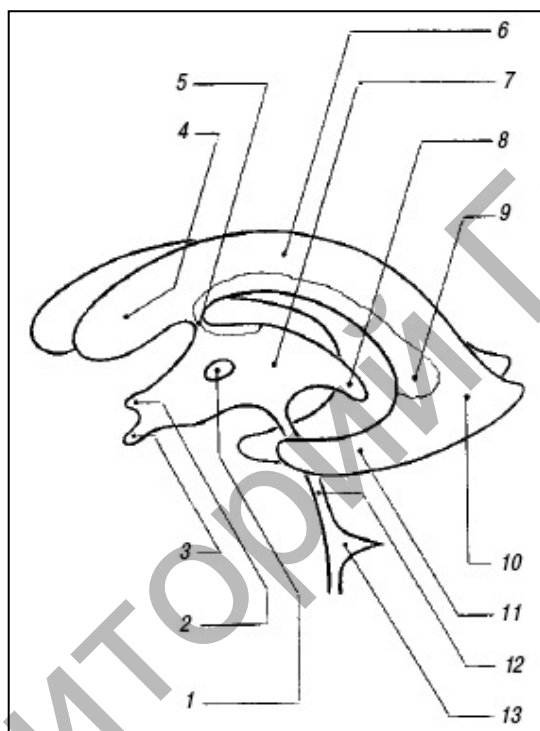
Борозды выглядят как эхогенные линейные структуры, разделяющие извилины. Активная дифференцировка извилин начинается с 28-й недели гестации; их анатомическое появление предшествует эхографической визуализации на 2-6-й неделе. Таким образом, по количеству и степени выраженности борозд можно судить о гестационном возрасте ребенка.

Визуализация структур островкового комплекса также зависит от зрелости новорожденного ребенка. У глубоко недоношенных детей он остается открытым и представлен в виде треугольника, флага как структура повышенной эхогенности без определения в нем борозд. Закрытие сильвиевой борозды происходит по мере формирования лобной, теменной, затылочной долей; полное закрытие рейлева островка с четкой сильвиевой бороздой и сосудистыми образованиями в ней заканчивается к 40-й неделе гестации.

Боковые желудочки

Боковые желудочки (ventriculi lateralis) – это полости, заполненные цереброспинальной жидкостью, видимые как анэхогенные зоны. Каждый боковой желудочек состоит из переднего (лобного), заднего (затылочного), нижнего (височного) рогов, тела и атриума (треугольника) (рисунок 1.3). Атриум расположен между телом, затылочным и теменным рогом. Затылочные рога визуализируются с трудом, их ширина варьиабельна. Размер желудочков зависит от степени зрелости ребенка: с увеличением гестационного возраста их ширина снижается; у зрелых детей в норме они щелевидные. Легкая асимметрия боковых желудочков (различие размеров

правого и левого бокового желудочка на корональном срезе на уровне отверстия Монро до 2 мм) встречается довольно часто и не является признаком патологии. Патологическое расширение боковых желудочков чаще начинается с затылочных рогов, поэтому отсутствие возможности их четкой визуализации – серьезный аргумент против наличия расширения. О расширении боковых желудочков можно говорить, когда диагональный размер передних рогов на корональном срезе через отверстие Монро превышает 5 мм и исчезает вогнутость их дна.



1 – межталамическая связка; 2 – супраоптический карман III желудочка; 3 – воронкообразный карман III желудочка; 4 – передний рог бокового желудочка; 5 – отверстие Монро; 6 – тело бокового желудочка; 7 – III желудочек; 8 – шишковидный карман III желудочка; 9 – клубочек сосудистого сплетения; 10 – задний рог бокового желудочка; 11 – нижний рог бокового желудочка; 12 – сильвиев водопровод; 13 – IV желудочек

Рисунок 1.3. – Желудочковая система мозга

Сосудистые сплетения

Сосудистые сплетения (plexus chorioideus) – это богато васкуляризованный орган, вырабатывающий цереброспинальную жидкость. Эхографически ткань сплетения выглядит как гиперэхогенная структура. Сплетения переходят с крыши III желудочка через отверстия Монро (межжелудочковые отверстия) на дно тел

боковых желудочков и продолжаются на крышу височных рогов (рисунок 1.3); также они имеются в крыше IV желудочка, но эхографически в этой области не определяются. Передние и затылочные рога боковых желудочков не содержат сосудистых сплетений.

Сплетения обычно имеют ровный гладкий контур, но могут быть и неровности, и легкая асимметрия. Наибольшей ширины сосудистые сплетения достигают на уровне тела и затылочного рога (5-14 мм), образуя в области атриума локальное уплотнение – сосудистый клубочек (*glomus*), который может иметь форму пальцеобразного выроста, быть слоистым либо раздробленным. На корональных срезах сплетения в затылочных рогах выглядят как эллипсоидные плотности, практически полностью заполняющие просвет желудочков. У детей с меньшим гестационным возрастом размер сплетений относительно больше, чем у доношенных.

Сосудистые сплетения могут быть источником внутрижелудочковых кровоизлияний у доношенных детей, тогда на эхограммах видна их четкая асимметрия и локальные уплотнения, на месте которых затем образуются кисты.

III желудочек

III желудочек (*ventriculus tertius*) представляется тонкой щелевидной вертикальной полостью, заполненной ликвором, расположенной сагиттально между таламусами над турецким седлом. Он соединяется с боковыми желудочками через отверстия Монро (*foramen interventriculare*) и с IV желудочком через сильвиев водопровод (рисунок 1.3). Супраоптический, воронкообразный и шишковидный отростки придают III желудочку на сагиттальном срезе треугольный вид. На корональном срезе он виден как узкая щель между эхогенными зрительными ядрами, которые взаимосоединяются межталамической спайкой (*massa intermedia*), проходящей через полость III желудочка. В неонатальном периоде ширина III желудочка на корональном срезе не должна превышать 3 мм, в грудном возрасте – 3-4 мм. Четкие очертания III желудочка на сагиттальном срезе говорят о его расширении.

Сильвиев водопровод и IV желудочек

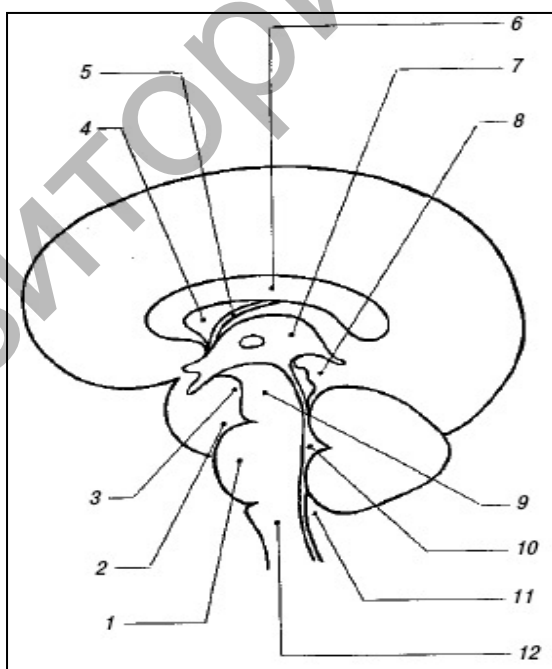
Сильвиев водопровод (*aquaeductus cerebri*) представляет собой тонкий канал, соединяющий III и IV желудочки (рисунок 1.3), редко видимый при ультразвуковых исследованиях в стандартных

позициях. Его можно визуализировать на аксиальном срезе в виде двух эхогенных точек на фоне гипоэхогенных ножек мозга.

IV желудочек (ventriculus quartus) представляет собой небольшую полость ромбовидной формы. На эхограммах в строго сагиттальном срезе он выглядит малым анэхогенным треугольником посередине эхогенного медиального контура червя мозжечка (рисунок 1.3). Передняя его граница отчетливо не видна из-за гипоэхогенности дорсальной части моста. Переднезадний размер IV желудочка в неонатальном периоде не превышает 4 мм.

Мозолистое тело

Мозолистое тело (corpus callosum) на сагиттальном срезе выглядит как тонкая горизонтальная дугообразная гипоэхогенная структура (рисунок 1.4), ограниченная сверху и снизу тонкими эхогенными полосками, являющимися результатом отражения от околomosозистой борозды (сверху) и нижней поверхности мозолистого тела. Сразу под ним располагаются два листка прозрачной перегородки, ограничивающие ее полость. На фронтальном срезе мозолистое тело выглядит тонкой узкой гипоэхогенной полоской, образующей крышу боковых желудочков.



- 1 – варолиев мост; 2 – препонтинная цистерна; 3 – межножковая цистерна;
4 – прозрачная перегородка; 5 – ножки свода; 6 – мозолистое тело;
7 – III желудочек; 8 – цистерна четверохолмия; 9 – ножки мозга;
10 – IV желудочек; 11 – большая цистерна; 12 – продолговатый мозг

Рисунок 1.4. – Расположение основных мозговых структур на срединном сагиттальном срезе

Полость прозрачной перегородки и полость Верге

Эти полости расположены непосредственно под мозолистым телом между листками прозрачной перегородки (*septum pellucidum*) и ограничены глией, а не эпендимой; они содержат жидкость, но не соединяются ни с желудочковой системой, ни с субарахноидальным пространством. Полость прозрачной перегородки (*cavum septi pellucidi*) находится кпереди от свода мозга между передними рогами боковых желудочков, полость Верге расположена под большим мозолистого тела между телами боковых желудочков. Иногда в норме в листках прозрачной перегородки визуализируются точки и короткие линейные сигналы, происходящие от субэпендимальных срединных вен. На корональном срезе полость прозрачной перегородки выглядит как квадратное, треугольное или трапециевидное анэхогенное пространство с основанием под мозолистым телом. Ширина полости прозрачной перегородки не превышает 10-12 мм и у недоношенных детей шире, чем у доношенных. Полость Верге, как правило, уже полости прозрачной перегородки и у доношенных детей обнаруживается редко. Указанные полости начинают облитерироваться после шести месяцев гестации в дорсовентральном направлении, но точных сроков их закрытия нет, и они обе могут обнаруживаться у зрелого ребенка в возрасте 2-3-х месяцев.

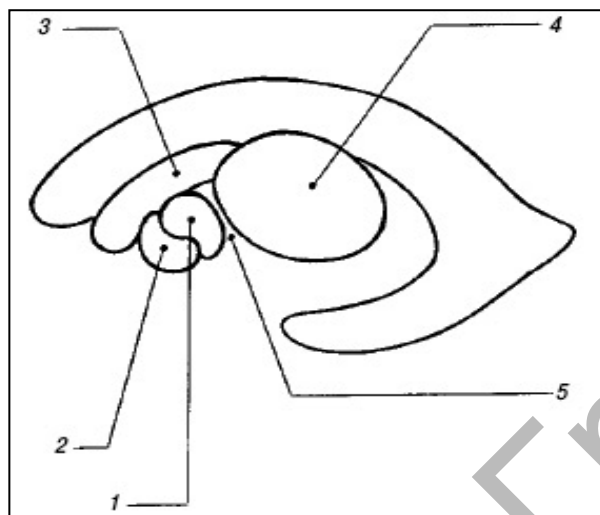
Базальные ядра, таламусы и внутренняя капсула

Зрительные ядра (*thalami*) – сферические гипоэхогенные структуры, расположенные по бокам от полости прозрачной перегородки и формирующие боковые границы III желудочка на корональных срезах. Верхняя поверхность ганглиоталамического комплекса делится на две части каудоталамической выемкой: передняя относится к хвостатому ядру, задняя – к таламусу (рисунок 1.5). Между собой зрительные ядра соединены межталамической спайкой, которая становится четко видимой лишь при расширении III желудочка как на фронтальном (в виде двойной эхогенной поперечной структуры), так и на сагиттальном срезах (в виде гиперэхогенной точечной структуры).

Цистерны мозга

Цистерны – это содержащие ликвор пространства между структурами мозга (рисунок 1.3), в которых также могут находиться

крупные сосуды и нервы. В норме они редко видны на эхограммах. При увеличении цистерны выглядят как неправильно очерченные полости, что свидетельствует о проксимально расположенной обструкции тока цереброспинальной жидкости.



1 – скорлупа чечевицеобразного ядра; 2 – бледный шар чечевицеобразного ядра; 3 – хвостатое ядро; 4 – таламус; 5 – внутренняя капсула

Рисунок 1.5. – Взаиморасположение структур базально-таламического комплекса на парасагиттальном срезе

Большая цистерна (*cisterna magna*, *c. cerebromedullaris*) расположена под мозжечком и продолговатым мозгом над затылочной костью. В норме ее верхненижний размер на сагиттальном срезе не превышает 10 мм. Цистерна моста – эхогенная зона над мостом перед ножками мозга, под передним карманом III желудочка. Она содержит в себе бифуркацию базилярной артерии, что обуславливает ее частичную эхоплотность и пульсацию.

Базальная (*c. suprasellar*) цистерна включает в себя межножковую (*c. interpeduncularis* – между ножками мозга) и хиазматическую (*c. chiasmatis* – между перекрестом зрительных нервов и лобными долями) цистерны. Цистерна перекреста выглядит пятиугольной эхоплотной зоной, углы которой соответствуют артериям виллизиева круга.

Цистерна четверохолмия (*c. quadrigeminalis*) – эхогенная линия между сплетением III желудочка и червем мозжечка. Толщина этой эхогенной зоны (в норме не превышает 3 мм) может увеличиваться при субарахноидальном кровоизлиянии. В области цистерны четверохолмия могут находиться также арахноидальные кисты.

Обводная (с. ambient) цистерна осуществляет боковое сообщение между препонтинной и межножковой цистернами впереди и цистерной четверохолмия сзади.

Мозжечок

Мозжечок (cerebellum) можно визуализировать как через передний, так и через задний родничок. При сканировании через большой родничок качество изображения преимущественно неудовлетворительное из-за дальности расстояния. Мозжечок состоит из двух полушарий, соединенных червем. Полушария слабо-среднеэхогенны, червь частично гиперэхогенен. На сагиттальном срезе вентральная часть червя имеет вид гипоехогенной буквы «Е», содержащей цереброспинальную жидкость: вверху – квадригеминальная цистерна, в центре – IV желудочек, внизу – большая цистерна. Поперечный размер мозжечка прямо коррелирует с бипаритетальным диаметром головы, что позволяет на основании его измерения определять гестационный возраст плода и новорожденного.

Ножки мозга

Ножки мозга (pedunculus cerebri), мост (pons) и продолговатый мозг (medulla oblongata) расположены продольно кпереди от мозжечка и выглядят гипоехогенными структурами.

Паренхима

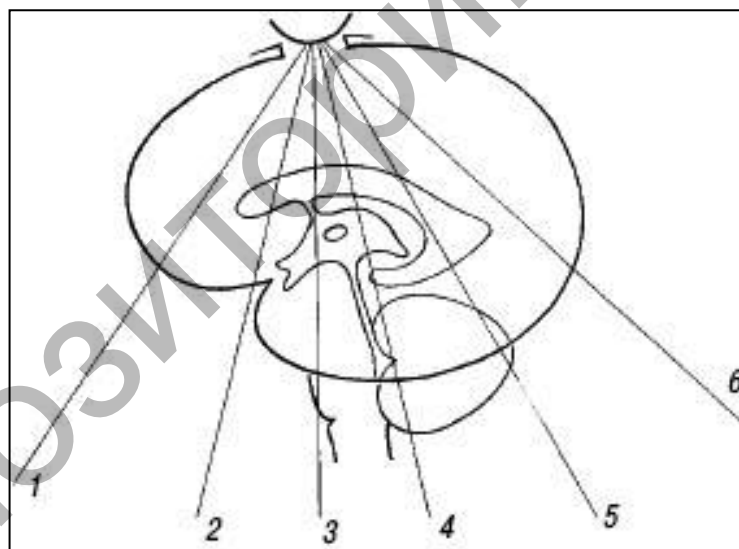
В норме отмечается различие эхогенности между корой мозга и подлежащим белым веществом. Белое вещество чуть более эхогенно, возможно, из-за относительно большего количества сосудов. В норме толщина коры не превышает нескольких миллиметров.

Вокруг боковых желудочков, преимущественно над затылочными и реже над передними рогами, у недоношенных детей и у некоторых доношенных детей имеется ореол повышенной эхогенности, размер и визуализация которого зависят от гестационного возраста. Он может сохраняться до 3-4 недель жизни. В норме его интенсивность должна быть ниже, чем у сосудистого сплетения, края – нечеткими, расположение – симметричным. При асимметрии или повышении эхогенности в перивентрикулярной области следует проводить ультразвуковое исследование мозга в динамике для исключения перивентрикулярной лейкомаляции.

1.20 Стандартные эхоэнцефалографические срезы

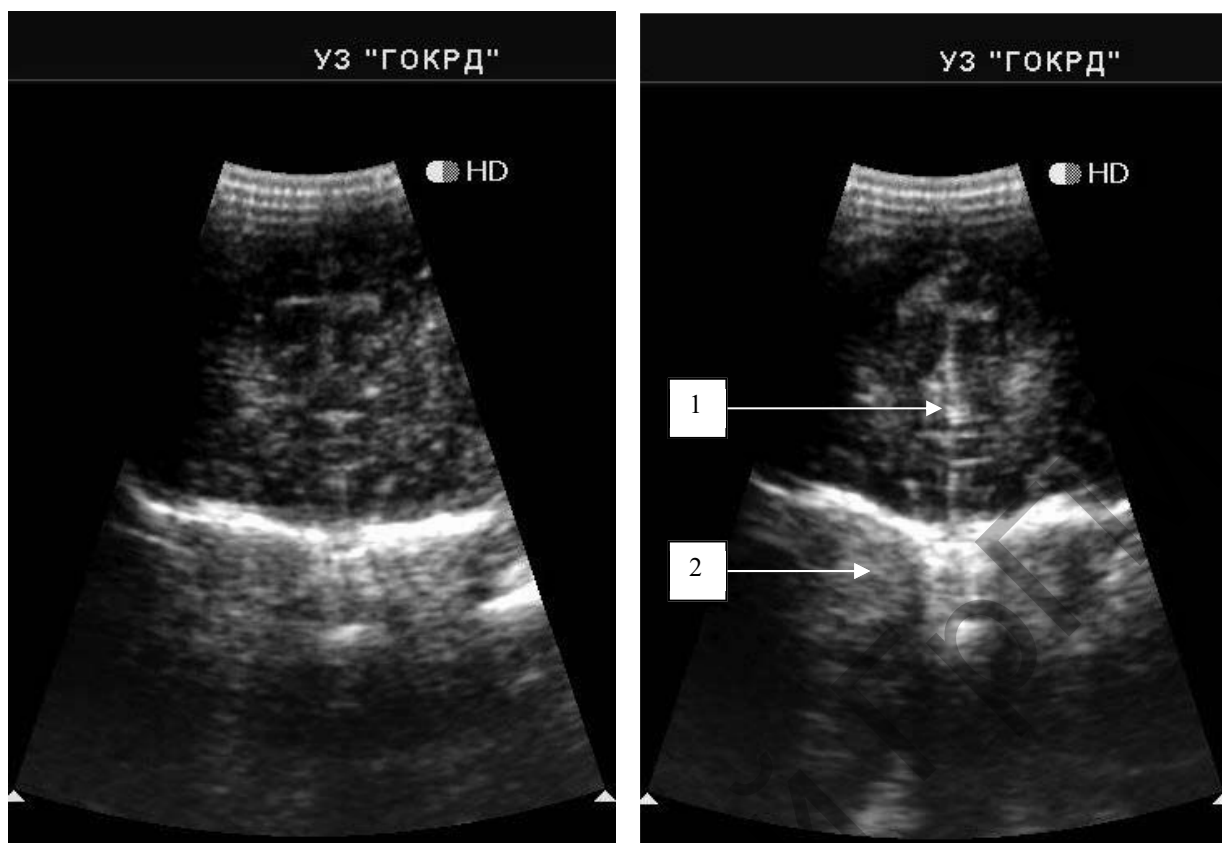
Корональные срезы

Корональные срезы (рисунок 1.6). Первый срез проходит через лобные доли перед боковыми желудочками (рисунки 1.7-1.8). Срединно определяется межполушарная щель в виде вертикальной эхогенной полосы, разделяющей полушария. При ее расширении в центре виден сигнал от серпа мозга (falx), не визуализируемый отдельно в норме (рисунок 1.9). Ширина межполушарной щели между извилинами не превышает в норме 3-4 мм. На этом же срезе удобно измерять размер субарахноидального пространства – между латеральной стенкой верхнего сагиттального синуса и ближайшей извилиной (синокортикальная ширина). Для этого желательно использовать датчик с частотой 7,5-10 МГц, большое количество геля и очень осторожно прикасаться к большому родничку, не надавливая на него. Нормальный размер субарахноидального пространства у доношенных детей – до 3 мм, у недоношенных – до 4 мм.



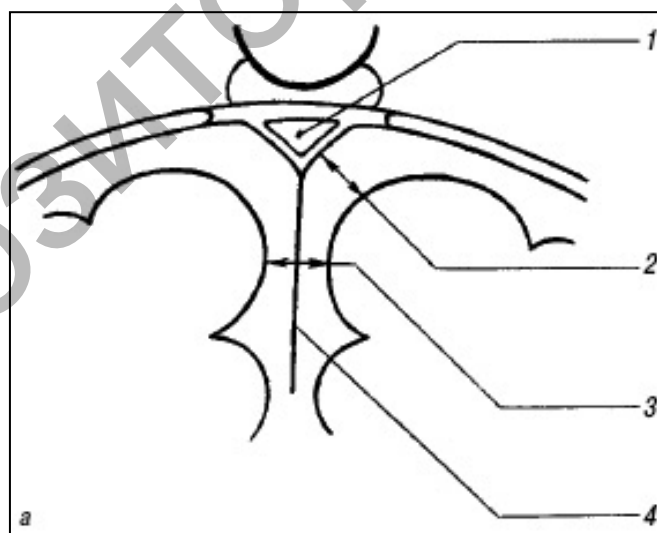
- 1 – срез через лобные доли кпереди от боковых желудочков;
- 2 – срез через передние рога боковых желудочков кпереди от отверстий Монро на уровне полости прозрачной перегородки;
- 3 – срез через отверстия Монро и III желудочек; 4 – срез через тела боковых желудочков и задний отдел III желудочка; 5 – срез через тела боковых желудочков и сосудистые сплетения в области гломусов;
- 6 – срез через затылочные доли над полостями боковых желудочков

Рисунок 1.6. – Плоскости коронального сканирования (1-6)



1 – глазницы; 2 – межполушарная щель (не расширена)

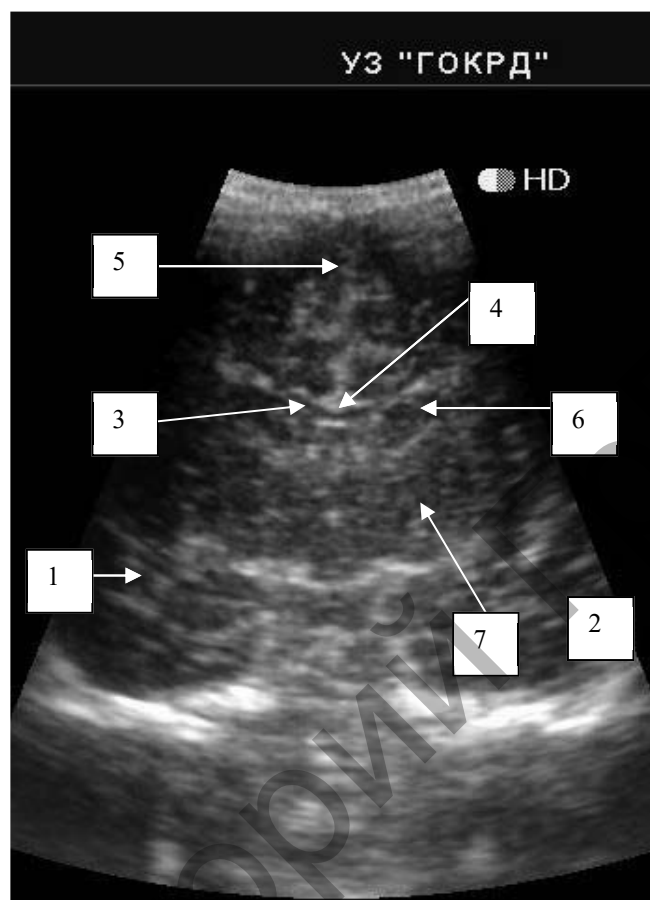
Рисунки 1.7, 1.8. – Эхограмма мозга новорожденного, первый корональный срез через лобные доли у разных пациентов



1 – верхний сагиттальный синус; 2 – ширина субарахноидального пространства; 3 – ширина межполушарной щели; 4 – серп мозга

Рисунок 1.9. – Измерение ширины субарахноидального пространства и ширины межполушарной щели на одном-двух корональных срезах (схема)

Второй срез выполняется через передние рога боковых желудочков кпереди от отверстий Монро на уровне полости прозрачной перегородки (рисунок 1.10).



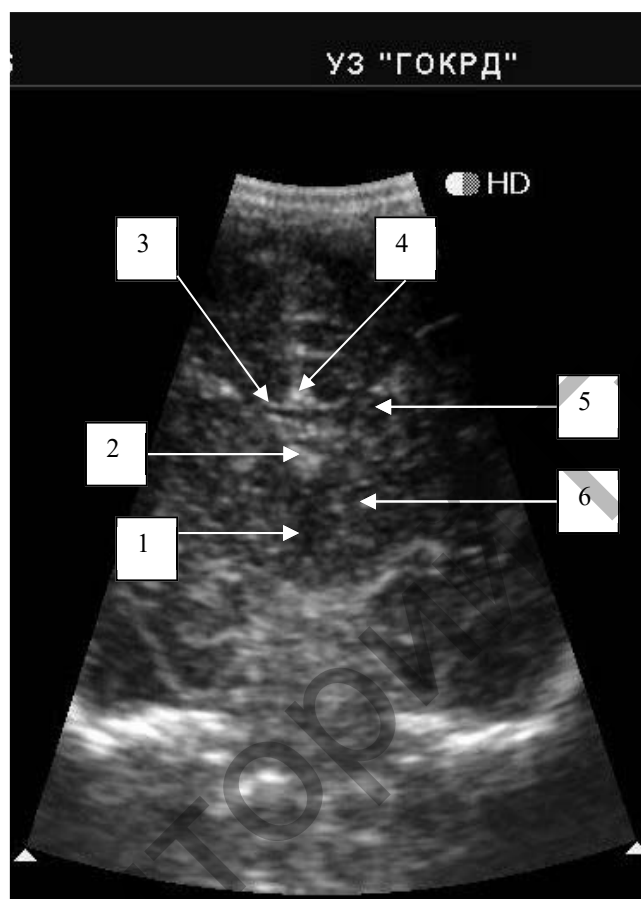
1 – височные доли; 2 – сильвиева щель; 3 – передний рог бокового желудочка; 4 – мозолистое тело; 5 – межполушарная щель; 6 – хвостатое ядро; 7 – таламус

Рисунок 1.10. – Эхограмма мозга, второй корональный срез через передние рога боковых желудочков

Лобные рога, не содержащие ликвора, визуализируются по обеим сторонам от межполушарной щели как эхогенные полосы; при наличии в них ликвора они выглядят анэхогенными структурами, похожими на бумеранги. Крышу передних рогов боковых желудочков представляет гипэхогенная полоска мозолистого тела, а между их медиальными стенками расположены листки прозрачной перегородки, содержащие полость. На данном срезе оценивают форму и измеряют ширину полости прозрачной перегородки – максимальное расстояние между ее стенками. Боковые стенки передних рогов формируют базальные ядра, расположенные:

непосредственно под дном рога – головка хвостатого ядра, латеральнее – чечевицеобразное ядро. Еще латеральнее на этом срезе по обеим сторонам от цистерны перекреста определяются височные доли.

Третий коронарный срез проходит через отверстия Монро и III желудочек (рисунок 1.11).



- 1 – III желудочек; 2 – сосудистые сплетения в межжелудочковых каналах и крыше III желудочка и свод мозга; 3 – полость бокового желудочка; 4 – мозолистое тело; 5 – хвостатое ядро; 6 – таламус

Рисунок 1.11. – Эхограмма мозга, третий коронарный срез через отверстия Монро

На этом уровне боковые желудочки соединяются с III желудочком через межжелудочковые отверстия (Монро). Сами отверстия в норме не видны, но сосудистые сплетения, проходящие в них с крыши III желудочка на дно боковых желудочков, выглядят как гиперэхогенная Y-образная структура, расположенная по срединной линии. В норме III желудочек также может не визуализироваться, при увеличении измеряют его ширину между медиальными поверхностями таламусов, являющихся его латеральными стенками.

Боковые желудочки на этом срезе видны как щелевидные, или бумерангообразные, анэхогенные структуры, ширину которых измеряют по диагонали (в норме до 5 мм). Полость прозрачной перегородки на третьем срезе в некоторых случаях еще остается видимой. Ниже III желудочка визуализируются ствол и мост мозга. Латерально от III желудочка – таламус, базальные ядра и островок, над которым определяется Y-образная тонкая эхогенная структура – сильвиева щель, содержащая пульсирующую среднюю мозговую артерию.

На четвертом срезе (через тела боковых желудочков и задний отдел III желудочка) видны: межполушарная щель, мозолистое тело, полости желудочков с сосудистыми сплетениями в их дне, таламусы, сильвиевы щели, вертикально расположенные гипоэхогенные ножки мозга (ниже таламусов), мозжечок, отделенный от ножек мозга гиперэхогенным наметом (рисунок 1.12).

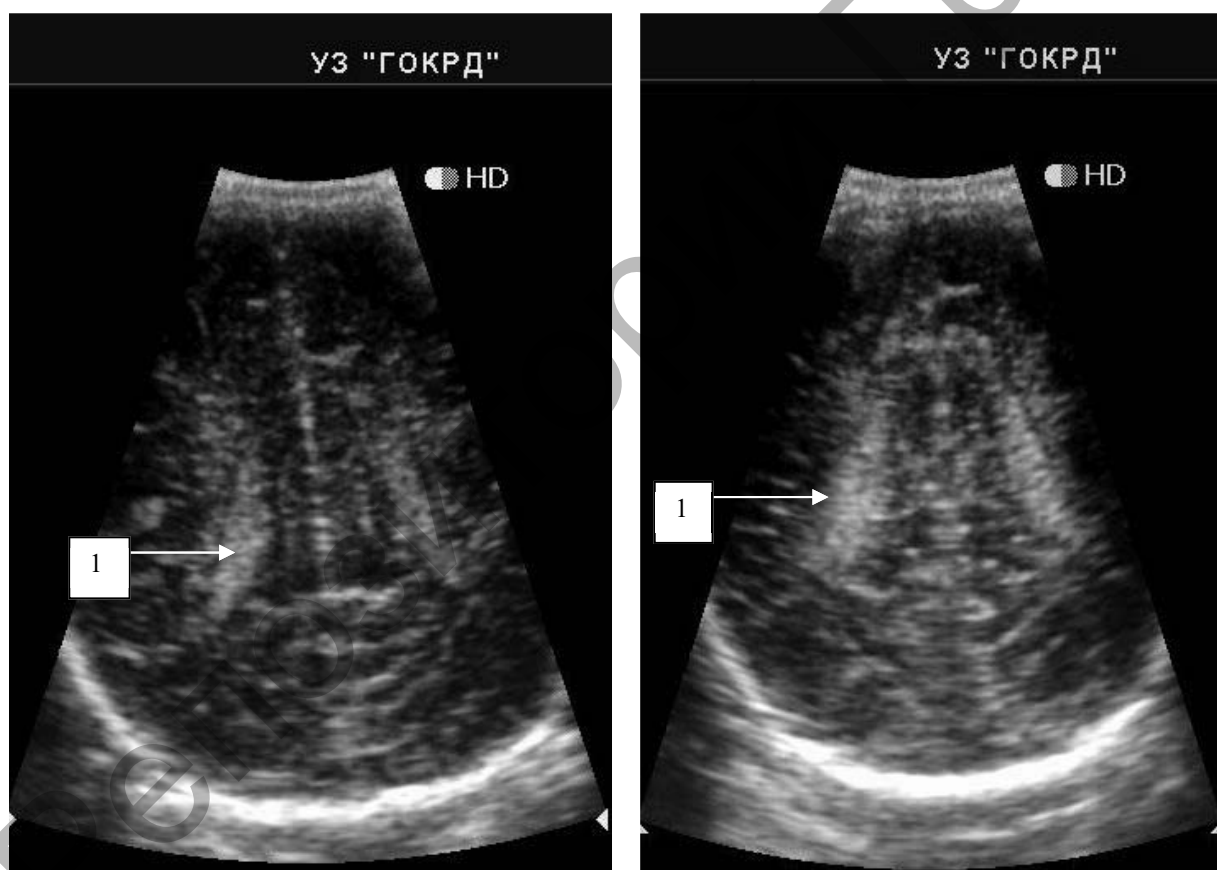


- 1 – мозжечок; 2 – сосудистые сплетения в боковых желудочках;
3 – тело бокового желудочка; 4 – большая цистерна

**Рисунок 1.12. – Эхограмма мозга, четвертый корональный срез
через тела боковых желудочков**

Книзу от червя мозжечка может визуализироваться большая цистерна. В области средней черепной ямки виден участок пульсации, происходящей от сосудов виллизиева круга.

Пятый срез проходит через тела боковых желудочков и сосудистые сплетения в области гломусов, которые на эхограммах практически полностью заполняют полости боковых желудочков (рисунки 1.13-1.14). На этом срезе проводят сравнение плотности и величины сосудистых сплетений с обеих сторон для исключения кровоизлияний. При наличии полости Верге она визуализируется между боковыми желудочками в виде округлого анэхогенного образования. Внутри задней черепной ямки визуализируется средней эхогенности мозжечок, над его наметом – эхогенная цистерна четверохолмия.



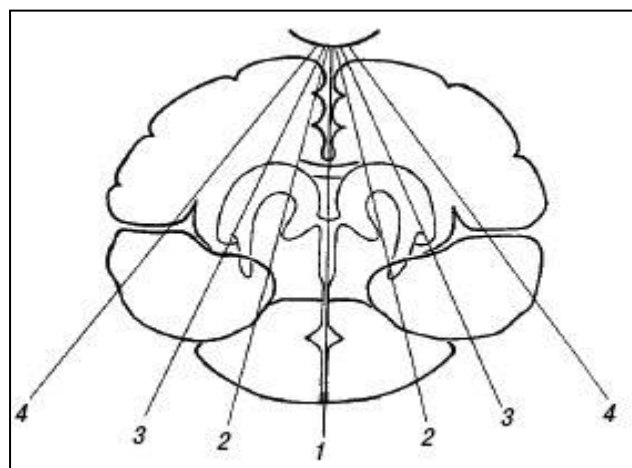
Рисунки 1.13, 1.14. – Эхограмма мозга, пятый корональный срез через гломусы сосудистых сплетений – сосудистые сплетения в области атриумов, полностью выполняющие просвет желудочков (1), у разных пациентов

Шестой, последний, корональный срез выполняется через затылочные доли над полостями боковых желудочков. Срединно визуализируется межполушарная щель с бороздами и извилинами, по обеим ее сторонам – облакообразные перивентрикулярные уплотнения, в большей степени выраженные у недоношенных детей. На данном срезе оценивают симметричность указанных уплотнений.

Сагиттальные срезы

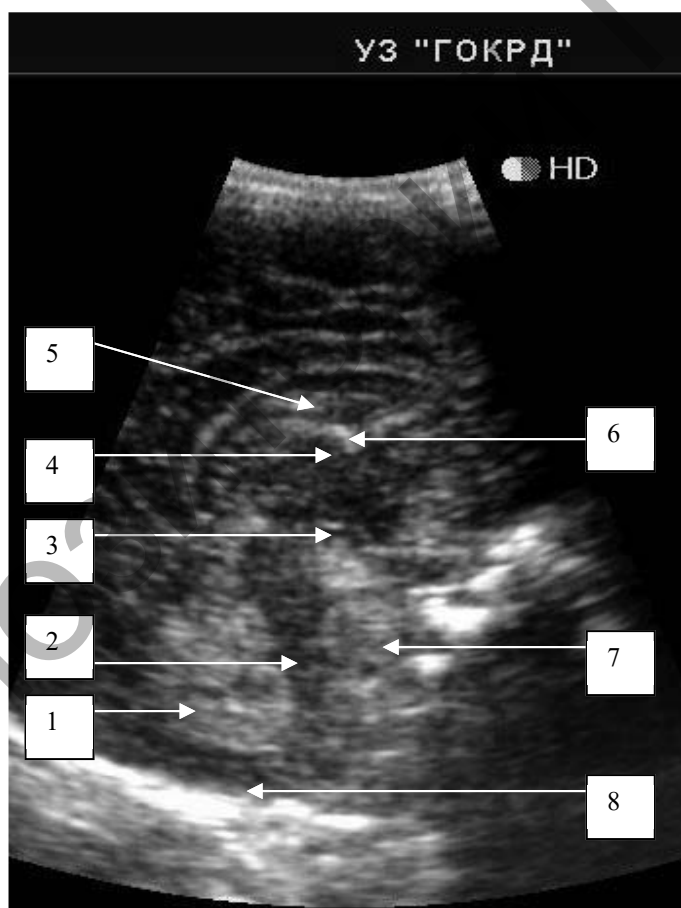
Сагиттальные срезы (рисунок 1.15). Срединно-сагиттальный срез (рисунок 1.16) позволяет визуализировать мозолистое тело в виде гипэхогенной дуги, сразу под ним полость прозрачной перегородки (под его передними отделами) и соединенную с ней полость Верге (под валиком). Около колена мозолистого тела проходит пульсирующая структура – передняя мозговая артерия, которая огибает его и идет вдоль верхнего края тела. Над мозолистым телом проходит околomозолистая борозда. Между полостями прозрачной перегородки и Верге определяется дугообразная гиперэхогенная полоска, происходящая от сосудистого сплетения III желудочка и свода мозга. Ниже расположен гипэхогенный треугольный III желудочек, контуры которого в норме четко не определяются. При его расширении в центре можно увидеть межталамическую спайку в виде гиперэхогенной точки. Заднюю стенку III желудочка составляет шишковидная железа и пластина четверохолмия, за которой может быть видна цистерна четверохолмия. Сразу ниже ее в задней черепной ямке определяется гиперэхогенный червь мозжечка, на передней части которого имеется треугольная выемка – IV желудочек. Мост, ножки мозга и продолговатый мозг расположены кпереди от IV желудочка и видны как гипэхогенные образования. На этом срезе проводят измерение большой цистерны – от нижней поверхности червя до внутренней поверхности затылочной кости – и измерение глубины IV желудочка.

При незначительном отклонении датчика влево и вправо получают парасагиттальный срез через каудоталамическую выемку (место залегания герминального матрикса у недоношенных детей), на котором оценивают ее форму, а также структуру и эхогенность ганглиоталамического комплекса (рисунок 1.17).



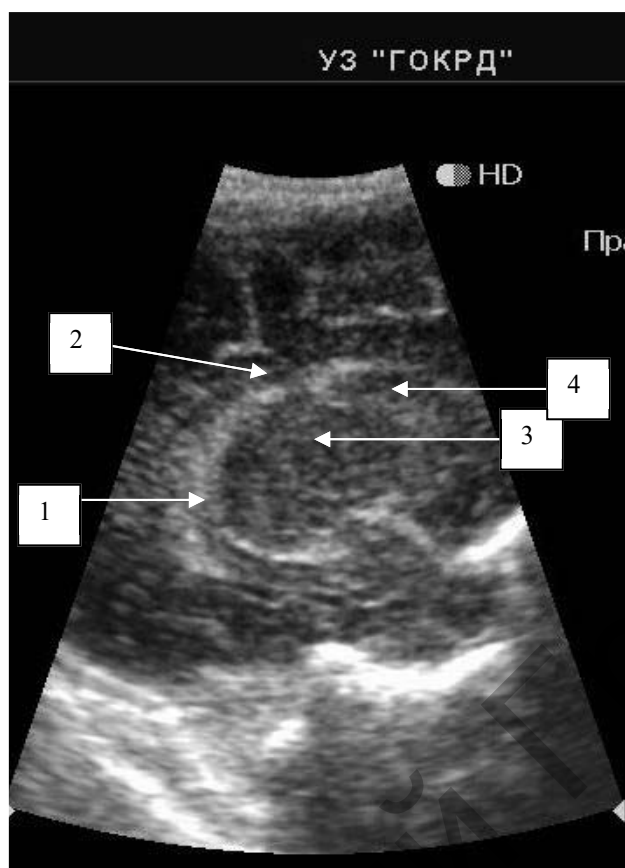
1 – срединно-сагиттальный срез; 2 – парасагиттальный срез через каудоталамическую выемку; 3 – парасагиттальный срез через боковой желудочек; 4 – парасагиттальный срез через височную долю

Рисунок 1.15. – Плоскости сагиттального сканирования (1-4)



1 – мозжечок; 2 – IV желудочек; 3 – III желудочек; 4 – свод и сосудистое сплетение в отверстиях Монро и крыше III желудочка; 5 – мозолистое тело; 6 – полость прозрачной пергородки; 7 – ножки мозга; 8 – большая цистерна

Рисунок 1.16. – Эхограммы мозга, срединный сагиттальный срез

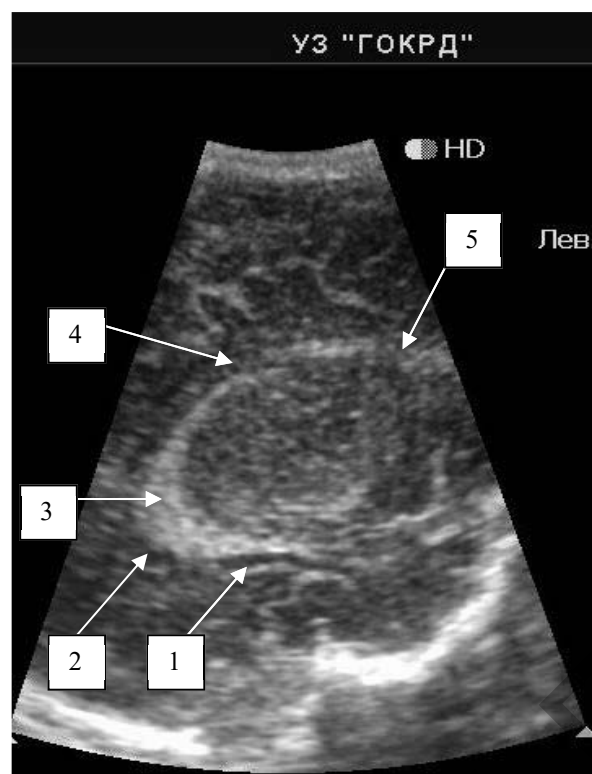


- 1 – сосудистое сплетение бокового желудочка;
 2 – полость бокового желудочка; 3 – таламус; 4 – хвостатое ядро

Рисунок 1.17. – Эхограмма мозга, парасагиттальный срез через каудо-таламическую выемку

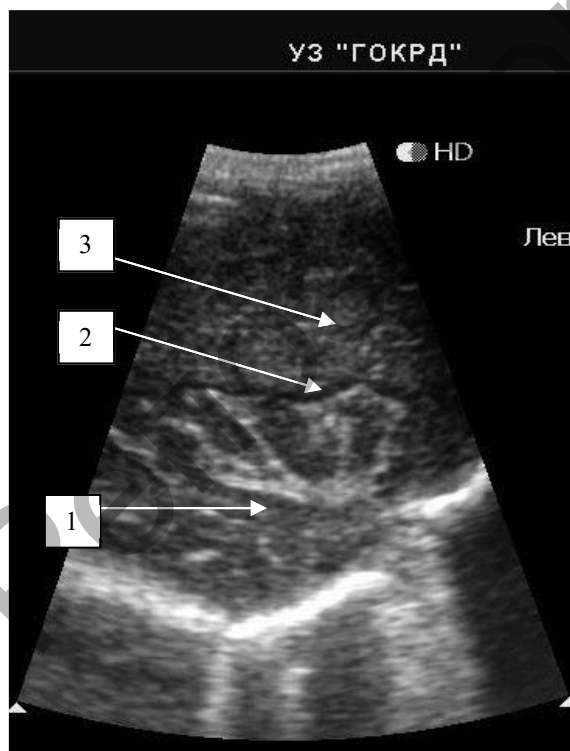
Следующий парасагиттальный срез выполняется через боковой желудочек с каждой стороны так, чтобы получить его полное изображение – лобный рог, тело, затылочный и височный рога (рисунок 1.18). В данной плоскости производят измерение высоты разных отделов бокового желудочка, оценивают толщину и форму сосудистого сплетения. Над телом и затылочным рогом бокового желудочка оценивают однородность и плотность перивентрикулярного вещества мозга, сравнивая его с плотностью сосудистого сплетения.

Последний парасагиттальный срез получают при еще большем наклоне датчика латерально, что позволяет визуализировать островок, его борозды и извилины и измерять сильвиеву щель в случае ее расширения (рисунки 1.19-1.20). В норме у доношенных детей она выглядит как эхогенная поперечная структура; при субарахноидальном кровоизлиянии или наружной гидроцефалии между островком и теменной долей визуализируется полоска ликвора.



1 – височный рог; 2 – задний рог; 3 – гломус сосудистого сплетения;
4 – тело; 5 – передний рог

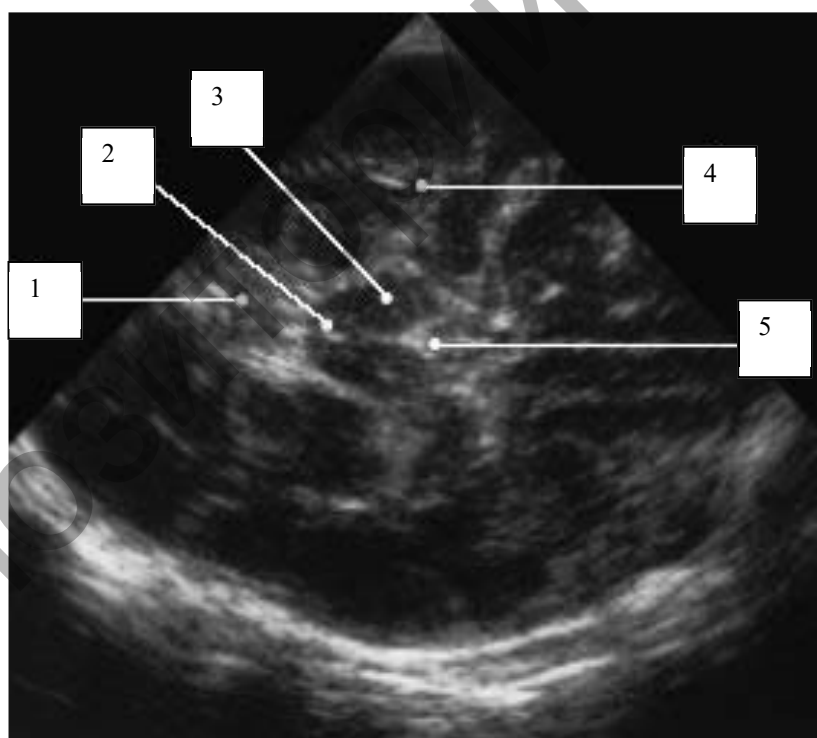
**Рисунок 1.18. – Эхограмма мозга, парасагиттальный срез
через боковой желудочек**



1 – височная доля мозга; 2 – сильвиева щель; 3 – теменная доля
**Рисунки 1.19, 1.20. – Эхограмма мозга, парасагиттальный срез
через височную долю у разных пациентов**

Аксиальное сканирование

Аксиальный срез выполняется при размещении датчика горизонтально над ухом. При этом визуализируются ножки мозга как гипоэхогенная структура, имеющая вид бабочки (рисунок 1.21). Между ножками часто, в отличие от коронарных и сагиттальных срезов, видна эхогенная структура, состоящая из двух точек – силвиев водопровод, кпереди от ножек – щелевидный III желудочек. На аксиальном срезе стенки III желудочка видны отчетливо, в отличие от коронального, что позволяет более точно измерить его размер при незначительном расширении. При наклоне датчика в сторону свода черепа видны боковые желудочки, что позволяет оценить их размер при закрытом большом родничке. В норме паренхима мозга тесно прилежит к костям черепа у зрелых детей, поэтому разделение эхосигналов от них на аксиальном срезе позволяет предположить наличие патологической жидкости в субарахноидальном или субдуральном пространствах.



1 – мозжечок; 2 – силвиев водопровод; 3 – ножки мозга;
4 – силвиева щель; 5 – III желудочек

**Рисунок 1.21. – Эхограмма мозга, аксиальный срез
на уровне основания мозга**

1.21 Допплерография сосудов головного мозга

Данные эхографического исследования головного мозга могут быть дополнены результатами доплерографической оценки мозгового кровотока. Это желательно, поскольку у 40-65% детей, несмотря на выраженные неврологические нарушения, данные эхографического исследования мозга остаются нормальными.

Головной мозг кровоснабжается ветвями внутренней сонной и базилярной артерий, образующих на основании мозга виллизиев круг. Непосредственным продолжением внутренней сонной артерии является средняя мозговая артерия, меньшей по диаметру ветвью – передняя мозговая. Задние мозговые артерии ответвляются от короткой базилярной артерии и задними соединительными артериями сообщаются с ветвями внутренней сонной. Магистральные мозговые артерии, передняя, средняя и задняя, своими разветвлениями образуют артериальную сеть, из которой в мозговое вещество проникают мелкие сосуды, питающие кору и белое вещество мозга.

Допплерографическое исследование кровотока проводят в наиболее крупных артериях и венах головного мозга, стремясь расположить датчик так, чтобы угол между ультразвуковым лучом и осью сосуда был минимальным.

Переднюю мозговую артерию визуализируют на сагиттальном срезе. Для получения показателей кровотока объемный маркер устанавливают перед коленом мозолистого тела или в проксимальной части артерии перед ее изгибом вокруг этой структуры.

Средняя мозговая артерия определяется в силвиевой щели. Наилучший угол для ее инсонации достигается при аксиальном подходе.

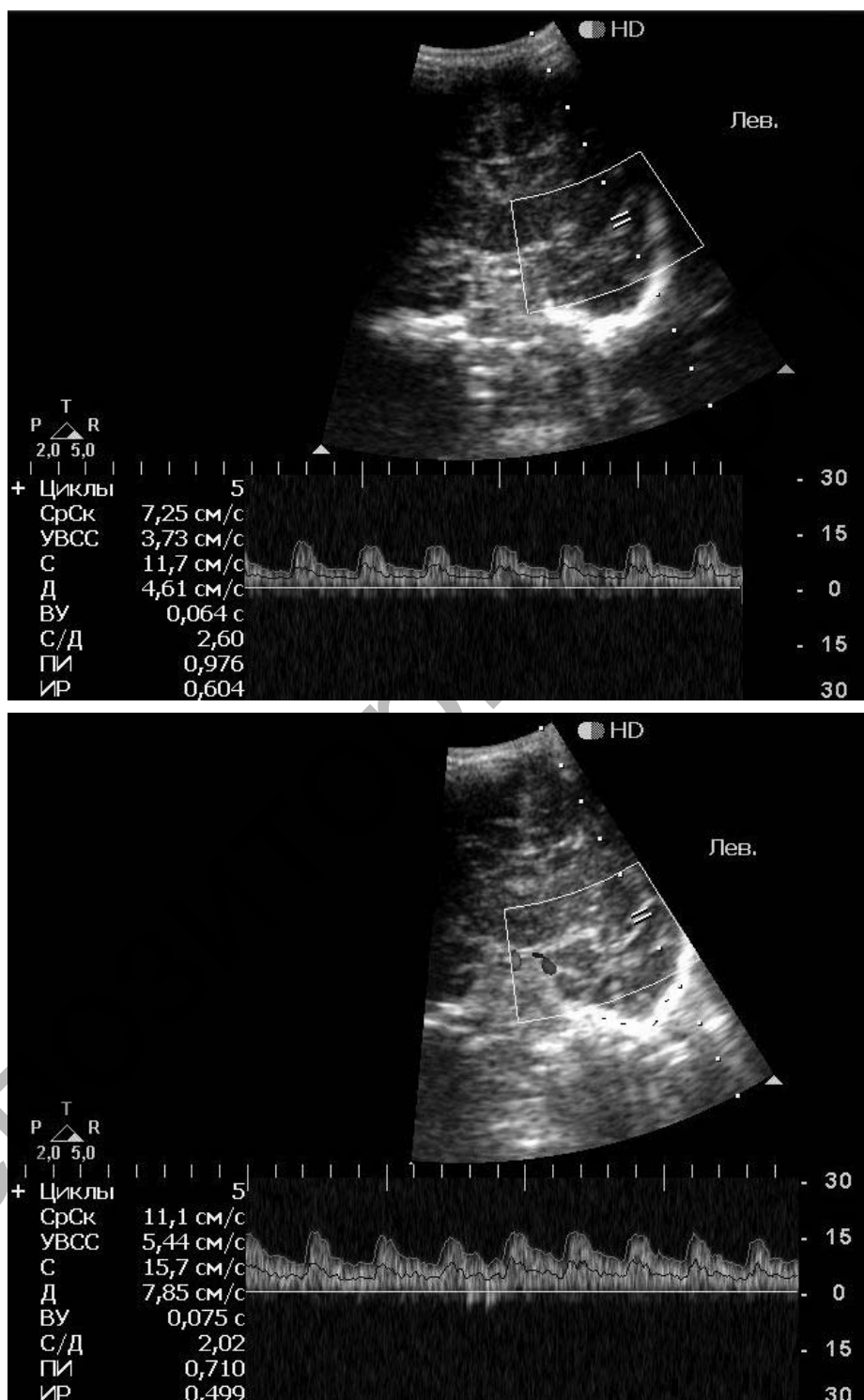
Для исследования кровотока во внутренней сонной артерии на парасагиттальном срезе используют ее вертикальную часть сразу после выхода из каротидного канала над уровнем турецкого седла.

Базилярную артерию обследуют в срединном сагиттальном срезе в области основания черепа сразу перед мостом в нескольких миллиметрах за местом обнаружения внутренней сонной артерии.

Вену Галена визуализируют на корональном срезе под мозолистым телом вдоль крыши III желудочка.

Величина средней скорости кровотока как наиболее «устойчивого» (в сравнении с систолической и диастолической скоростями)

показателя в норме очень вариабельна (что хорошо видно на рисунках 1.22-1.23) и зависит от состояния акустической среды, акустических окон, особенностей расположения артерий, возраста и пола пациентов.



Рисунки 1.22, 1.23. – Эхограммы мозга, корональные срезы на уровне сильвиевых борозд, доплерометрия левых средних мозговых артерий. Нормальные показатели кровотока в средней мозговой артерии

Поэтому при оценке нормальных показателей приходится ориентироваться на достаточно большой интервал значений, но при фиксированной (не более 10-20%) асимметрии кровотока.

Нейросонография – отличный метод для скрининга мозга новорожденного на ранних стадиях. Она обеспечивает доступ к прикроватной визуализации головного мозга новорожденного и является надежным методом диагностики для выявления врожденных и приобретенных аномалий и наиболее распространенных форм черепно-мозговых травм у недоношенных и доношенных новорожденных. Нейросонография выявляет большинство геморагических, ишемических, кистозных поражений головного мозга, кальцификации, церебральные инфекции и основные структурные аномалии у недоношенных и доношенных новорожденных. Использование доплерографии расширяет диагностические возможности стандартной нейросонографии.

Выводы

Эндотелиальная дисфункция является системной патологией, сопряженной с нарушением микроструктуры и секреторной функции эндотелиальных клеток, одной из наиболее значимых тканевых систем сосудистого ложа. Формирование гипертензивных состояний, ишемических нарушений сердца, изменений гемостаза, нарушений метаболизма типа гиперхолестеринемии и гипергликемии, ведущих к патогенезу атеросклероза, диабета и других заболеваний, обусловлено изменениями функции эндотелия и в первую очередь нарушениями продукции дилататорных и констрикторных субстанций, а также факторов, регулирующих взаимодействие эндотелия с клетками крови.

Базовый механизм развития эндотелиальной дисфункции связан с изменениями синтеза и релизинга оксида азота, одного из наиболее значимых регуляторов эндотелиально-базальной системы. Несомненно, важным является разработка тестов эндотелиальной функции, особенно применительно к конкретным сосудистым регионам (коронарное русло), а также маркеров эндотелиальной дисфункции и способов ее коррекции в соответствии с формой и степенью развития кардиоваскулярной патологии.

В организме плода на фоне неизбежных явлений гипоксии и других нейроиммуноэндокринных нарушений наблюдаются дистрофические явления, отставание в росте и развитии, возникают серьезные расстройства мозгового кровообращения, приводящие к стойким нарушениям энергетического метаболизма нервной ткани, глутаматной эксайтотоксичности, оксидативному стрессу, апоптозу и гибели нейронов. В последующем у детей обнаруживаются снижение интеллекта, отставание в психомоторном развитии, симптомы вегетососудистой дистонии с дыхательными нарушениями и другие патологические нарушения здоровья [22, 78, 95, 148].

Новорожденные от матерей с фетоплацентарной недостаточностью отличаются различными клинико-метаболическими, иммунологическими, гормональными расстройствами адаптации к внеутробной жизни, высокой частотой инфекционных заболеваний, психоневрологических нарушений и существенных отклонений развития в последующие годы жизни. Важность проблемы фетоплацентарной недостаточности обусловлена тем, что вызываемые фетоплацентарной патологией тяжелые последствия для здоровья потомства этих матерей не удастся предотвратить в должном объеме средствами, имеющимися в арсенале современной педиатрии [5, 13, 22, 34, 31].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные о роли оксида азота в патогенезе осложнений беременности касаются в основном нарушений фетоплацентарной гемодинамики и гестоза. Эти показатели до настоящего времени не рассматривались в аспекте единой системы «мать – плацента – плод» [45].

Поиск показателей, которые дадут реальную возможность прогнозировать фетоплацентарную недостаточность на доклиническом этапе и управлять процессами ее упреждения, остаются по-прежнему актуальными.

Частота фетоплацентарной недостаточности у беременных не имеет тенденции к снижению. Наиболее частым следствием ее для плода является хроническая гипоксия с последующими неврологическими нарушениями. Последнее указывает на необходимость разработки высокоэффективных методов ранней диагностики и прогнозирования течения беременности при фетоплацентарной недостаточности, а также современных методов лечения новорожденных, направленных на минимизацию ее последствий.

Необходимость суммирования всех современных данных ультразвуковой диагностики в акушерстве и подходов к их клинической оценке послужило поводом для написания настоящей монографии, основанной на анализе литературных данных и большом в собственном опыте автора.

До настоящего времени практически не систематизированы данные о роли эндотелиальной дисфункции в механизмах расстройств сосудистого тонуса, реологии крови, ее тромбогенных свойств в нарушении кровоснабжения разных органов и тканей.

Совершенствование антенатального и интранатального наблюдения требует незамедлительной замены косвенных показателей на более эффективные способы прямой оценки целого ряда важнейших функциональных параметров. Только на основании результатов комплексной оценки в системе «мать – плацента – плод» может быть выбрана рациональная тактика ведения беременной, проведена эффективная патогенетическая терапия и достигнут оптимальный исход родов для матери и новорожденного.

Предполагается, что специфическая патогенетически обоснованная терапия, направленная на нормализацию маточно-плацентарного, плацентарно-плодового и церебрального кровотока у плода и новорожденного путем использования модуляторов NO, снизит частоту осложненного течения беременности и улучшит неврологический прогноз для новорожденного.

В связи с этим нами проведена комплексная работа по изучению дисфункции эндотелия начиная с I триместра беременности на этапе ее формирования, включая наблюдение и обследование плода и ребенка в раннем постнатальном периоде.

Цель исследования: разработать патогенетические основы диагностики фетоплацентарной недостаточности у беременных и постгипоксических состояний у новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью на основе изучения и коррекции NO-синтазной недостаточности эндотелия сосудов.

Задачи исследования:

1. Раскрыть роль эндотелий зависимой вазодилатации в регуляции сосудистого тонуса у беременных в I, II, III триместрах беременности, у плода и новорожденного в норме и при фетоплацентарной недостаточности.

2. Оценить вклад стабильных метаболитов азота (нитриты и нитраты) в изменение эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у беременных с фетоплацентарной недостаточностью и у их новорожденных.

3. Исследовать особенности формирования уровня продуктов про- и антиоксидантной защиты в крови беременных с фетоплацентарной недостаточностью, их плодов и новорожденных.

4. С помощью микроскопии исследовать морфологические особенности плаценты при фетоплацентарной недостаточности.

5. С целью прогнозирования и упреждения нарушений гемодинамики, тромбообразования и формирования гипоксии исследовать вазоактивные эффекты колец сосудов пуповины новорожденных детей, родившихся от матерей с осложненным фетоплацентарной недостаточностью течением беременности.

6. Исследовать доплерометрическим методом церебральный кровоток в передних мозговых, средних артериях и вене Галена новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью.

7. Исследовать эффективность применения препарата «Цераксон» у новорожденных с неврологическими нарушениями от матерей с фетоплацентарной недостаточностью и изучить его роль в лечении эндотелиальной дисфункции.

8. Разработать и внедрить в клиническую практику усовершенствованную систему прогнозирования, упреждения, а также патогенетическую терапию фетоплацентарной недостаточности у беременных и ее последствий у новорожденных на доклинической стадии проявления на основе изучения и коррекции NO-синтазной недостаточности эндотелия сосудов.

Глава 2

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ, ЛАБОРАТОРНАЯ, ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ И НАРУШЕНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО СТАТУСА У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

2.1 Объект и методы исследования

2.1.1 Объект исследования

Объектом исследования: беременные из группы риска по фетоплацентарной недостаточности; беременные с фетоплацентарной недостаточностью; новорожденные от матерей с фетоплацентарной недостаточностью. Сыворотка крови беременных из группы риска по фетоплацентарной недостаточности, беременных с фетоплацентарной недостаточностью и их новорожденных, в которой определяли количество циркулирующих эндотелиальных клеток, показатели кислородтранспортной функции, уровень диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, каталазы, альфа-токоферола, уровень гомоцистеиновой кислоты. Плаценты для морфологического исследования.

2.1.2 Методы исследования

Методы исследования:

1. Клинический метод – клиническое обследование беременных в I, II, III триместрах беременности, в родах и их новорожденных.

2. Функционально-диагностический метод – изучение эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у беременной с фетоплацентарной недостаточностью и их новорожденных (функциональная проба оценки эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения и церебральной гемодинамики у новорожденных).

3. Морфологический метод – морфология плаценты (состояние спиральных артерий, наличие мышечного слоя в них, тромбоза в межворсинчатом пространстве).

4. Микроскопическая функциональная морфометрия колец сосудов пуповины детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью.

5. Биохимический и клинико-лабораторный метод – изучение уровня циркулирующих в крови эндотелиальных клеток, метаболитов деградации оксида азота, продуктов про- и антиоксидантной защиты, кислородтранспортной функции крови и состояния гемостаза у беременных с фетоплацентарной недостаточностью и их новорожденных (раздельно в артерии и в вене пуповины).

6. Статистический метод – вариационная статистика с применением корреляционного анализа.

2.1.3 Объем исследования

Выполнено клиническое обследование беременных, на основании которого проводилось формирование групп риска по фетоплацентарной недостаточности; беременных с фетоплацентарной недостаточностью и их новорожденных.

Обследованы 120 беременных в динамике течения беременности (I, II, III триместры и в родах) и 120 их новорожденных – в момент родов, на 5-6 сутки постнатальной жизни.

Новейшие достижения ультразвуковой техники позволяют врачу ультразвуковой диагностики оценивать не только анатомо-функциональное состояние плода и провизорных органов у беременных, но и подойти к изучению возможных механизмов возникновения фетоплацентарной недостаточности, самым ранним этапом в развитии которой является эндотелиальная дисфункция.

Метод визуализации просвета плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения, позволяющий исследовать вазорегулирующую функцию эндотелия, пока еще не получил широкого распространения. Вместе с тем этот метод через механическую стимуляцию эндотелия периферических артерий повышенным кровотоком после артериальной окклюзии дает представление о состоянии эндотелийзависимой вазодилатации. Оценка индуцированной потоком вазодилатации проводится по измерению при реактивной гиперемии диаметра артерии [22].

Для диагностики состояния дилатационной NO-синтазной активности эндотелия мы использовали функциональную пробу визуализации просвета плечевой артерии, оценку ее диаметра и скорости кровотока в ней. Показатели данной пробы могут быть ранним маркером функционального либо морфологического повреждения NO-зависимых механизмов эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса [9, 12, 22].

Методика определения состояния эндотелия с помощью ультразвука высокого разрешения была предложена в 1992 году D. S. Celermajer с соавт. При изучении функции эндотелия использовалась проба с реактивной гиперемией на плечевой артерии. Изменения диаметра правой плечевой артерии оценивались с помощью линейного датчика 12 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы GE Voluson 730 EXPERT (США). Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-10 см выше локтевого сгиба. Исследование проводилось в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот).

Ультразвуковой тест основан на изучении реакции эндотелия на физиологические стимулы, которая главным образом зависит от его способности вырабатывать монооксид азота. Исследование с помощью ультразвука является неинвазивным, достоверным методом. Основной недостаток – невозможность непосредственной визуализации маточно-плацентарных сосудов, в связи с чем для исследования обычно используют плечевую артерию.

После проведения пробы с реактивной гиперемией всем беременным выполнялись стандартные доплеровские исследования артерии пуповины у плода, аорты плода и среднемозговой артерии.

Обследовались беременные I триместра беременности с нормальным артериальным давлением, не имеющие сосудистых заболеваний в анамнезе.

Обследованы 60 беременных I триместра беременности из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности в возрасте от 20 до 37 лет (в среднем 29 лет) – «Группа № 1». Средний срок беременности в этой группе составил 9-10 недель.

Контрольную группу («Группа № 2») составили 10 здоровых беременных I триместра в возрасте от 17 до 32 лет (в среднем 25 лет). Средний срок беременности в этой группе составил 10 недель.

Ни одна из обследованных не получала лекарственных препаратов в течение последних 2-х недель до исследования.

Перед проведением исследования пациентка находилась в горизонтальном положении не менее 10 минут. В исходном состоянии измеряли диаметр плечевой артерии и максимальную линейную скорость кровотока. Затем проводили пробу с реактивной гиперемией, для чего выше места локации накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до давления, превышающего систолическое на 50 мм рт. ст. Длительность прекращения кровотока составляла 5 минут. Сразу после выпуска воздуха в течение 15 секунд (фаза реактивной гиперемии) записывали скорость кровотока и в течение 60 секунд – диаметр плечевой артерии.

В исходном состоянии измеряли диаметр артерии и скорости артериального кровотока. При анализе доплеровской кривой оценивались следующие показатели: максимальная систолическая и конечно-диастолическая скорость кровотока, систоло-диастолическое соотношение (S/D), пульсационный индекс (Pi), индекс резистентности (Ri). Изменения диаметра сосуда и скорости кровотока при пробе с реактивной гиперемией определяли в процентном отношении к исходной величине.

Специальное обследование новорожденных выполнялось микроконвексным мультимодальным датчиком с частотой 12 МГц ультразвукового сканера экспертного класса VOLUSON 730 Expert производства фирмы General Electrics (США) и проводилось на 4-5-й день жизни в одно и то же время – через 1 час после кормления, в состоянии покоя.

Обследование включало:

1. Нейросонографическое исследование:

- передней черепной ямки;
- средней черепной ямки в области сильвиевых борозд;
- средней черепной ямки в области сосудистых треугольников;
- задней черепной ямки.

2. Допплерографию сосудов головного мозга:

- передней мозговой артерии;
- средней мозговой артерии слева/справа;
- вены Галена.

При анализе доплеровских кривых оценивались:

Максимальная систолическая скорость кровотока ($V_{\max}$), которая отражает сократительную функцию миокарда, и эластичность стенок исследуемого сосуда зависит от величины артериального давления и вязкости крови.

Конечная диастолическая скорость кровотока ($V_{\min}$), которая определяет состояние периферического сосудистого русла.

Систола-диастолическое отношение (S/D) – отношение максимальной систолической скорости к конечной диастолической скорости кровотока. Индекс отражает упруго-эластические свойства стенки сосуда и сопротивление кровотоку.

Индекс резистентности (RI), представляющий собой отношение разности максимальной систолической скорости и конечной диастолической скорости к максимальной систолической скорости.

Формула: $RI = (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$. Индекс отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения.

Пульсационный индекс (Pi), представляющий отношение разности максимальной систолической и диастолической скорости кровотока к средней скорости.

Формула: $Pi = (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\text{mean}}$, где V_{mean} – средняя скорость кровотока. Индекс отражает упруго-эластические свойства сосуда и сопротивление кровотоку.

Использовался метод макроскопического и гистологического исследования плацент с применением цифровой микроморфометрии.

При наборе сырого материала плацентарной ткани для микроскопии руководствовались стандартным протоколом гистологического исследования: от каждого последа набиралось по 5 кусков 1×1 см, 2 куска из краевых отделов и 2 куска из центральных, 1 кусок пуповины. Сырой материал маркировался, фиксировался в 10% нейтральном формалине, затем подвергался обезвоживанию, заливке в парафин с приготовлением парафиновых блоков. С парафиновых блоков на микротоме получали срезы толщиной 5 мкм, которые затем размещались на предметном стекле и подвергались стандартной гистологической проводке с окраской гематоксилином и эозином. Таким образом, было приготовлено 600 гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. Также было выполнено окрашивание всех срезов пикрофуксином

по Ван-Гизону для выявления фиброзной ткани. Количество их также составило 600. Окрашенные гистологические срезы заливались полистиролом и накрывались покровным стеклом.

Было выполнено макроскопическое и гистологическое исследование с применением цифровой морфометрии 80 последов родильниц (48 последов от родильниц, беременность которых была осложнена фетоплацентарной недостаточностью и 32 последа родильниц с физиологическим течением беременности). При макроскопическом исследовании последа обращалось внимание на состояние плодных оболочек, измерялась длина пуповины и отмечался тип ее прикрепления, оценивалось состояние маточной поверхности плаценты. Плацента взвешивалась, вес фиксировался в граммах с точностью до целых. Определялись размеры плаценты в трех плоскостях: наименьший радиус и наибольший радиус маточной поверхности и толщина плаценты. По данным измерений была определена площадь маточной поверхности. Для определения площади маточной поверхности форма плаценты условно считалась эллипсовидной, а расчет площади выполнялся по известной формуле для определения площади эллипса: $S = \pi ab$, где a – большая полуось, b – малая полуось.

Каждый готовый срез плацентарной ткани был подвергнут оцифровке. Для этого микропрепараты фотографировали в максимально возможном количестве неперекрывающихся полей зрения (объектив 40) с разрешением 1600 на 1200 пикселей при помощи микроскопа Axiostar и цифровой камеры Canon A620. Всего было оцифровано 640 гистологических срезов, сделано около 3900 микрофотографий (около 5 с каждого среза).

Микрофотографии были использованы для цифровой морфометрии. Морфометрия выполнялась при помощи следующего программного обеспечения: фоторедактор Adobe Photoshop CS5.1, морфометрические программы photom131, mashacv.

Первый этап оценки микрофотографий – автокоррекция уровней и контраста изображений в фоторедакторе Adobe Photoshop CS5.1 – автокоррекции были подвергнуты все микрофотографии.

Затем определялись следующие количественные характеристики:

- сосудисто-стромальное соотношение;

- удельная площадь интервиллезного пространства (S_i);
- удельная площадь фиброзной ткани в жизнеспособных ворсинах (S_f).

Площадь интервиллезного пространства определялась следующим образом: в среде морфометрической программы photom131 выполнялась обводка вручную контуров жизнеспособных ворсин, фибриновых полей и некротизированных ворсин, а затем по соответствующей команде программа автоматически подсчитывала удельную площадь ворсин, которая вычиталась из 100% (рисунок 2.1). Полученный показатель фиксировался как S_i .

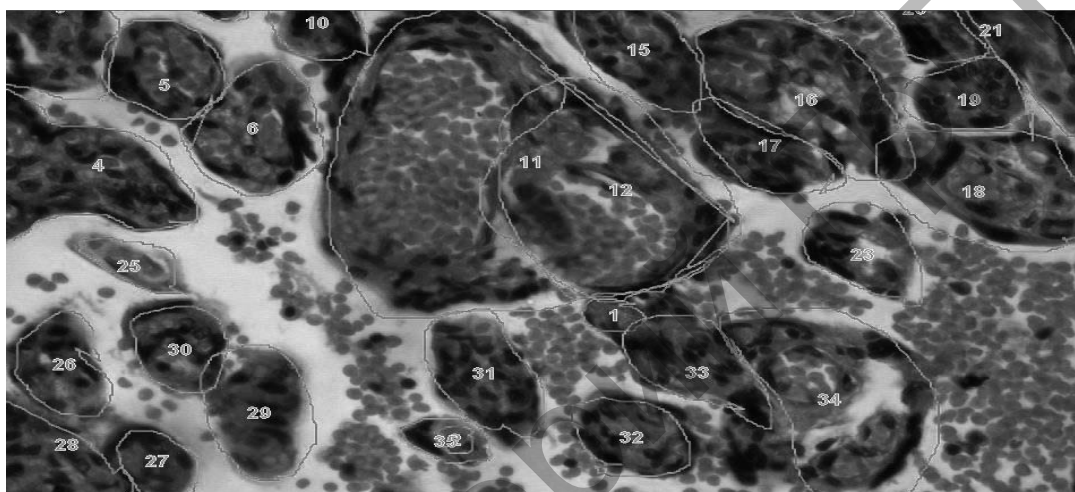


Рисунок 2.1. – Определение площади интервиллезного пространства

Для определения сосудисто-стромального соотношения также использовалась программа photom131. Сперва обводились контуры ворсин с определением их абсолютной площади в пикселях, затем выполнялись сброс обводки и обводка контуров капилляров ворсин (рисунок 2.2). Полученная абсолютная площадь капилляров ворсин в пикселях делилась на абсолютную площадь ворсин. Полученное число умножалось на 100 и округлялась до сотых. Конечное значение в процентах фиксировалось как сосудисто-стромальное соотношение.

Удельная площадь фиброзной ткани ворсин определялась на препаратах, окрашенных по Ван-Гизону. В среде программы mashascv сперва была выполнена калибровка автоматизированного выбора цветных пикселей, соответствующих фиброзной ткани. Файл калибровки был сохранен и использован для измерения

площади красных пикселей во всех микропрепаратах (рисунок 2.3). В тех же препаратах было выполнено измерение абсолютной площади жизнеспособных ворсин в программе photom131 по описанному ранее алгоритму, после чего абсолютная площадь фиброзной ткани делилась на абсолютную площадь ворсин и умножалась на 100 с последующим округлением до сотых долей. Полученный показатель фиксировался как $S_f = S_{fabc} / S_{vabc}$, где S_{fabc} – абсолютная площадь фиброзной ткани; S_{vabc} – абсолютная площадь ворсин.

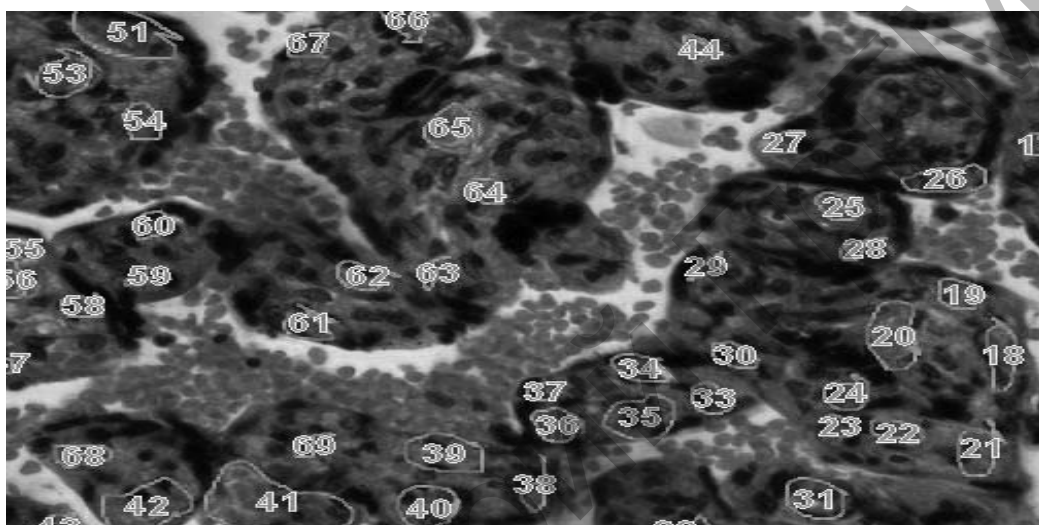


Рисунок 2.2. – Определение сосудисто-стромального соотношения

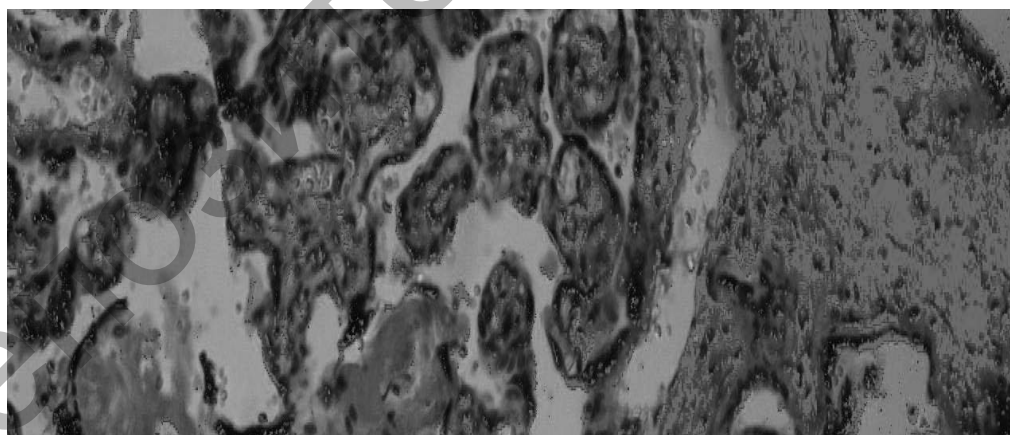


Рисунок 2.3. – Определение удельной площади фиброзной ткани

Микроскопическое исследование последов от женщин с фетоплацентарной недостаточностью с морфометрической оценкой гистологических микропрепаратов проводилось при помощи биометрических компьютерных программ. Создана электронная

база клинических особенностей течения беременности, родов, ранней адаптации новорожденных и морфологических данных исследования плацент. Полученные числовые данные были оформлены в виде таблицы формата программной среды статистической обработки данных Statistica 8.0.

Лабораторные методы исследования:

- определение показателей кислородтранспортной функции крови, а именно напряжение кислорода (pO_2), степень оксигенации (SO_2), содержание кислорода ($CV O_2$), количество гемоглобина (Hb), метгемоглобина (MetHb), а также показателей кислотно-основного состояния крови, таких как напряжение углекислого газа (pCO_2), концентрация водородных ионов (pH), стандартный бикарбонат (SBC), реальный/стандартный недостаток (избыток) буферных оснований (ABE/SBE), гидробикарбонат (HCO_3^-) и общая углекислота плазмы крови (TCO_2), проводили при температуре 37 °C на микрогазоанализаторе «Syntesis-15» (Instrumentation Laboratory);

- определение стабильных метаболитов азотов (нитриты), продукты про- и антиоксидантной защиты.

Степень морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов изучалась по количеству десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток в пересчете на 1 л плазмы крови при норме до 10 клеток [5, 20].

Нарушение барьерной функции эндотелия происходит как за счет сокращения клеток и появления межклеточных щелей, сквозь которые свободно проходят молекулы любого размера, так и в связи с нарушением его регенерации при ускоренном апоптозе клеток, связанном с наличием хронического эндотоксинового дистресс-синдрома [18; 111; 101]. В течение прошлого десятилетия наиболее доступным морфологическим маркером повреждения эндотелия стали циркулирующие эндотелиальные клетки, которые использовались как показатель нарушения целостности эндотелия при множестве заболеваний [78].

Степень морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов изучалась по количеству десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток в пересчете на 1 л плазмы крови при норме до 8-10 клеток. [97, 16]. Определение количества циркулирующих в крови клеток эндотелия может быть использовано

с целью комплексной оценки морфофункциональных свойств эндотелиального пласта сосудов при широком круге заболеваний, сопровождающихся развитием сосудистых расстройств и дисфункции эндотелия.

Исследуемую кровь с добавлением 3,2%-го раствора цитрата натрия (в соотношении 9:1) центрифугировали (1000 об/мин) в течение 10 минут. К 1 мл полученной плазмы для стимуляции агрегации тромбоцитов добавляли 0,1%-й раствор АДФ (0,4 мл на 1 мл плазмы). Агрегаты тромбоцитов осаждали при повторном 10-минутном центрифугировании плазмы (1000 об/мин). Затем 1 мл надосадочной плазмы переносили в другую пробирку и вновь центрифугировали в течение 20 минут при тех же условиях. После удаления надосадочной плазмы к осадку, содержащему эндотелиоциты, добавляли 0,1 мл 0,85% раствора NaCl, перемешивали стеклянной палочкой и полученную взвесь эндотелиоцитов переносили в камеру Горяева для подсчета в двух сетках. Пересчет количества циркулирующих в крови эндотелиоцитов производили на 1 л плазмы с помощью формулы:

$$\text{ЦЭК/л} = \frac{a \times 10^6}{1,8 \times 12,5},$$

где a – количество эндотелиальных клеток в двух сетках камеры Горяева;

1,8 – объем (мкл) двух сеток камеры Горяева, в которых производился подсчет циркулирующих эндотелиальных клеток;

12,5 – степень сгущения плазмы крови;

10^6 – количество мкл в 1 л плазмы крови.

После соответствующих сокращений получена следующая формула для расчета:

$$\text{ЦЭК/л} = a \times 4,4 \times 10^4.$$

Проведено обследование 60 беременных из группы риска по формированию фетоплацентарной недостаточности путем исследования в сыворотке крови циркулирующих эндотелиальных клеток: 20 беременных в сроке беременности до 12 недель, 20 беременных в сроке с 12 до 16 недель, 20 беременных в сроке с 16 до 22 недель. В каждой группе выполнено определение степени

морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов, которое изучалось путем исследования в сыворотке крови циркулирующих эндотелиальных клеток в пересчете на 1 л плазмы крови [5, 30].

Исследовались вазоактивные эффекты колец сосудов пуповины новорожденных детей от здоровых матерей (группа сравнения) и у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью.

Исследования выполнены на изолированных пупочных артериях 21 ребенка женщин с фетоплацентарной недостаточностью и 10 детей здоровых женщин в соответствии с описанной в литературе методикой [39]. Для исследования использовались пуповины, полученные после родов за 2-3 часа до эксперимента. Артерии изолировались, разрезались на кольца длиной 2-3 мм. Кольца пупочной артерии подвешивались в термостатируемых при температуре 37 °С стеклянных камерах, содержащих 5 мл раствора Кребса-Ханзеляйта, оксигенированного смесью 95% O₂ и 5% CO₂. Кольца были соединены с датчиками изометрического растяжения [98]. Растяжение колец постепенно увеличивалось до величины 4 г в экспериментах, после чего кольца оставлялись для стабилизации на 1 час.

После периода стабилизации добивались максимального сокращения колец с помощью калия хлорида (60-120 мМ). После отмывания и стабилизации колец получали) сокращение агонистом тромбоксановых рецепторов U-44069 (10⁻⁸ М – 10⁻⁷ М), который известен как сильный вазоконстриктор [35]. После достижения стабильного плато сокращения оценивали состояние эндотелия с помощью ацетилхолина, который добавляли в перфузионный раствор в возрастающих концентрациях (10⁻⁸ – 10⁻⁵ М).

Статистический анализ проводился при помощи пакета стандартных статистических программ Statistica. Количественные показатели представлены в виде средней арифметической (М), стандартного отклонения (σ), доверительного интервала. В зависимости от нормальности распределения значений исследуемых переменных для сравнения двух независимых выборок использовался t-тест или тест Манна-Уитни. Для определения характера зависимости между данными использовался линейный регрессионный анализ.

2.2 Результаты исследований

2.2.1 Изучение вазорегулирующей функции эндотелия у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности

Изучение вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвука высокого разрешения проведено у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности и с фетоплацентарной недостаточностью.

Выраженность клинических проявления плацентарной недостаточности предопределяет нарушение продукции эндотелиальных факторов релаксации – простациклина и монооксида азота (NO), которые обеспечивают дилатацию плацентарных сосудов [5, 37, 48].

Традиционно для диагностики плацентарной недостаточности используется доплеровское исследование кровотока в системе «мать – плацента – плод», считающееся золотым стандартом [1, 49, 48]. Однако этот метод практически бесполезен в случаях минимальной степени нарушения кровообращения.

Нами проводилось изучение напряжения сдвига на эндотелии как фактора релаксации сосудов через повышение продукции монооксида азота, с помощью ультразвука высокого разрешения у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности, а также у беременных с фетоплацентарной недостаточностью с компенсированной и субкомпенсированной формами.

С помощью ультразвука высокого разрешения проведено определение состояния эндотелия у трех групп беременных:

1-ю группу составили 20 беременных до 12 недель беременности из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности в возрасте от 20 до 37 лет (в среднем 29 лет). Средний срок беременности в этой группе составил 9-10 недель.

Контрольную группу I триместра («Контроль I триместр») составили 30 здоровых беременных I триместра беременности в возрасте от 19 до 33 лет (в среднем 25 лет). Средний срок беременности в этой группе составил 8-9 недель.

2-ю группу составили 20 беременных с 12 до 16 недель беременности из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности в возрасте от 23 до 36 лет (в среднем 27 лет). Средний срок беременности в этой группе составил 13-14 недель.

3-ю группу составили 20 беременных с 16 до 22 недель беременности из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности в возрасте от 24 до 36 лет (в среднем 31 год). Средний срок беременности в этой группе составил 18-19 недель.

Контрольную группу II триместра («Контроль II триместр») составили 30 здоровых беременных II триместра беременности в возрасте от 18 до 34 лет (в среднем 26 лет). Средний срок беременности в этой группе составил 15-16 недель.

Ни одна из обследованных женщин не получала лекарственных препаратов в течение последних 2-х недель до исследования.

Учитывая сложность сравнения результатов исследования функции эндотелия в разных группах, когда у одних пациенток значительно возрастала скорость кровотока, но при этом не происходило достоверного изменения диаметра артерии, а у других значительно меньше изменялся диаметр артерии при сравнимых скоростях кровотока, предложено использовать параметр напряжения сдвига на эндотелии.

Напряжение сдвига пропорционально произведению расхода жидкости на ее вязкость, при этом повышение скорости кровотока должно, увеличивая напряжение сдвига, приводить к дилатации артерии.

Напряжение сдвига на эндотелии t вычисляется (в предложении Пуазейлевского течения) по формуле:

$$t = 4\eta V/D,$$

где η – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз);

V – максимальная скорость кровотока;

D – диаметр плечевой артерии.

По этой формуле можно вычислить исходное напряжение сдвига t_0 и напряжение сдвига при реактивной гиперемии t_1 . Зная изменение стимула – напряжения сдвига (Δt) и соответствующее ему изменение диаметра плечевой артерии (ΔD), вычисляют чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига, то есть ее способность к дилатации (K).

$$K = (\Delta D/D_0)/(\Delta t/t_0).$$

Рассчитанные по приведенным формулам значения показателей для всех обследованных групп представлены в таблицах 1-3.

Таблица 1. – Результаты исследования плечевой артерии в группе № 1

[illegible]

Таблица 2. – Результаты исследования плечевой артерии в группе № 2

[illegible]

Таблица 3. – Результаты исследования плечевой артерии в группе № 3

[illegible]

У пациентов группы № 1 исходный диаметр плечевой артерии колебался в пределах от 0,25 до 0,37 см. Процент потоковой дилатация у 2 беременных был отрицательный (-2,94 и -2,78%), у 3 – потоковая дилатация плечевой артерии отсутствовала, у остальных процент дилатации плечевой артерии был положительный. Исходная скорость кровотока у пациентов группы колебалась от 27,37 до 78,74 см/сек. У 48% беременных изменение скорости кровотока в плечевой артерии на реактивную гиперемия было отрицательным, у остальных – определялось увеличение скорости кровотока. Средняя чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига в группе № 1 составила 0,154.

У женщин группы № 2 исходный диаметр плечевой артерии колебался в пределах от 0,23 до 0,31 см, что примерно соответствует группе № 1. Процент потоковой дилатации, в отличие от группы № 1, у всех беременных этой группы был положительный (от 9,68 до 58,06%). Исходная скорость кровотока у пациентов группы № 2 колебалась от 29,78 до 44,66 см/сек. Только у 1 пациентки этой группы изменение скорости кровотока в плечевой артерии на реактивную гиперемия было отрицательным, у остальных – определялось увеличение скорости кровотока. Средняя чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига (способность к дилатации) в группе № 2 была 0,030, что ниже по сравнению с группой № 1.

У пациенток группы № 3 исходный диаметр плечевой артерии колебался в пределах от 0,28 до 0,40 см, что несколько выше, чем в группах № 1 и № 2. Процент потоковой дилатация у 2 беременных отсутствовал, у 8 – потоковая дилатация плечевой артерии была в среднем 9,54%. Исходная скорость кровотока у пациентов группы № 3 колебалась от 29,38 до 60,50 см/сек, как и у пациентов группы № 1. Изменение скорости кровотока в плечевой артерии на реактивную гиперемия в группе № 3 было отрицательным у 60% исследуемых. Средняя чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига в группе № 3 – 0,128.

Таким образом, чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига в сроке до 12 недель беременности составила в среднем 0,154 (от -2,809 до 2,247), в сроке 12-16 недель беременности – в среднем 0,030 (от -2,371 до 1,509), в сроке 16-22 недели беременности – 0,128 (от -0,502 до 0,985).

Результаты измерения плечевой артерии в контрольных группах представлены в таблице 4.

Таблица 4. – Скорость кровотока и чувствительность к напряжению сдвига на эндотелии плечевой артерии у здоровых женщин I и II триместра беременности («Контроль I триместр» и «Контроль II триместр»)

Группа	Исходный d ПА, см	Потоковая дилатация ПА, %	Исходная скорость, см/сек	Изменение скорости на реактивную гиперемия, %	K
Контроль I триместр	0,27±0,10	29,2±2,0	38,33±2,4	-3,4±3,9	0,236*
Контроль II триместр	0,26±0,12	30,2±2,4	36,84±2,1	-3,1±3,3	0,219**
Число наблюдений (n)	30				

Примечание – * – достоверное отличие в сравнении с I группой ($p < 0,05$);
 ** – достоверное отличие в сравнении с «Группой № 2» и «Группой № 3» ($p < 0,05$).

У обследованных пациенток средний показатель потоковой дилатации плечевой артерии составил $28,5 \pm 2,0\%$ у «Контрольной группы I триместра» и $30,2 \pm 2,4\%$ у «Контрольной группы II триместра». Скорость кровотока в плечевой артерии при реактивной гиперемии в группах уменьшилась соответственно на $3,4 \pm 3,9\%$ и $3,1 \pm 3,3\%$. Средняя чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига составила соответственно 0,236 и 0,219, что достоверно выше аналогичного показателя в группах № 1, 2 и 3 соответственно.

Таким образом, с введением понятия чувствительности плечевой артерии к изменению напряжения сдвига на эндотелии имеется возможность оценивать изменение эндотелийзависимой вазодилатации, зависящее как от скорости кровотока, так и от изменения диаметра сосуда.

2.2.2 Изучение напряжения сдвига на эндотелии у беременных с компенсированной и субкомпенсированной формами фетоплацентарной недостаточности в III триместре беременности

Во время беременности рефрактерность сосудов плаценты и системы кровообращения матери в целом к вазопрессорам обеспечивается за счет возрастающей продукции эндотелиальных факторов релаксации – простациклина и монооксида азота (NO) [26].

Развитием плацентарной недостаточности сопровождаются практически все осложнения беременности. Так, при невынашивании беременности частота развития этой патологии составляет от 50 до 77% [4, 37], при гестозах – 32%, при экстрагенитальной патологии – 25-45% [4, 69]. Особое место в этиологии плацентарной недостаточности принадлежит острой и хронической инфекции. Частота ее развития у беременных, перенесших вирусную и бактериальную инфекцию, составляет более 60% [68].

С помощью ультразвука высокого разрешения проведено определение состояния эндотелия у 46 беременных III триместра беременности: 22 с компенсированной формой фетоплацентарной недостаточности в возрасте от 17 до 41 года (в среднем $28 \pm 1,7$ года) – «Группа № 1» и у 14 беременных с субкомпенсированной формой фетоплацентарной недостаточности III триместра в возрасте от 20 до 38 лет (в среднем $29 \pm 1,5$ года) – «Группа № 2». Контрольную группу составили 10 здоровых беременных III триместра в возрасте от 17 до 32 лет (в среднем $25 \pm 1,5$ года). Ни одна из обследованных не получала лекарственных препаратов в течение последних 2-х недель до исследования. Результаты исследования представлены в таблице 5.

У пациентов группы № 1 исходный диаметр плечевой артерии колебался в пределах от 0,27 до 0,45 см, что не имело достоверных отличий от пациентов контрольной группы. Процент потоковой дилатации у 3 беременных был отрицательный (-8,82; -3,03 и -2,56%), у 2 – потоковая дилатация плечевой артерии отсутствовала, у остальных процент дилатации плечевой артерии был положительный (от 2,5 до 51,9%). Средний показатель потоковой дилатации в группе № 1 имел статистически значимую величину в сравнении с контрольной группой и составил $10,0 \pm 3,5\%$. Исходная

скорость кровотока у пациентов группы № 1 колебалась от 22,96 до 60,50 см/сек и не имела достоверных отличий от таковой у пациентов контрольной группы. У 10 беременных изменение скорости кровотока в плечевой артерии на реактивную гиперемия было отрицательным, у остальных 8 – определялось увеличение скорости кровотока. Средняя чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига в группе № 1 составила 0,383.

Таблица 5. – Скорость кровотока и чувствительность к напряжению сдвига на эндотелии плечевой артерии у женщин с фетоплацентарной недостаточностью в III триместре беременности

Группа	Число наблюдений, n	Исходный d ПА, см	Потоковая дилатация ПА, %	Исходная скорость см/сек	Изменение скорости на реактивную гиперемия, %	K
Контроль	10	0,29±0,11	28,5±2,0	37,41±2,1	-3,7±4,2	0,222
Группа № 1	22	0,35±0,01	10,0±3,5*	44,28±2,6	-3,6±5,4	0,383
Группа № 2	14	0,38±0,01	6,7±3,3*	44,24±3,4	0,6±6,6	2,017**

Примечание –* – достоверное отличие в сравнении с контрольной группой (p<0,05); ** – достоверное отличие в сравнении с «Группой № 1» и контрольной группой (p<0,05).

У пациентов группы № 2 исходный диаметр плечевой артерии колебался в пределах от 0,33 до 0,47 см, что не имело достоверных отличий от пациентов контрольной группы. Процент потоковой дилатации у 1 беременной был отрицательный (-10,64%), у 1 – потоковая дилатация плечевой артерии отсутствовала, у остальных процент дилатации плечевой артерии был положительный и колебался в пределах от 2,5 до 25,7%. Средний показатель потоковой дилатации в группе № 2 имел статистически значимую величину в сравнении с контрольной группой и составил 6,7±3,3%. Исходная скорость кровотока у пациентов группы № 2 колебалась от 28,66 до 59,23 см/сек и не имела достоверных отличий от таковой у пациентов контрольной группы. У 50% беременных изменение скорости кровотока в плечевой артерии на реактивную гиперемия было отрицательным, у остальных 50% определялось

увеличение скорости кровотока. Средняя чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига в группе № 2 составила 2,017 и достоверно отличалась от аналогичного показателя в группе № 1 и в контрольной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, в настоящее время в арсенале акушеров-гинекологов есть надежный неинвазивный метод определения состояния эндотелия сосудистой стенки в норме и при фетоплацентарной недостаточности еще на доклинической стадии.

Для оценки функции эндотелия у женщин III триместра беременности предпочтительнее использовать параметры напряжения сдвига на эндотелии, а также чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как достоверные показатели, характеризующие способность к релаксации артериальных сосудов всего организма.

У беременных III триместра с субкомпенсированной формой плацентарной недостаточности показатель чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии составил 2,017, что достоверно выше в сравнении с аналогичным показателем в группе «Контроль» и у беременных III триместра с компенсированной формой плацентарной недостаточности (0,222 и 0,383 соответственно, $p < 0,05$).

Использование ультразвука высокого разрешения открывает новые возможности для профилактического акушерства в плане изучения этапов нарушения плацентарной недостаточности.

2.2.3 Состояние кислородтранспортной функции крови беременных с фетоплацентарной недостаточностью

Напряжение кислорода (pO_2) в артериальной крови взрослых составляет около 100 мм рт. ст. В ней содержится 94-97% оксигемоглобина [18]. PO_2 в артериальной крови беременных женщин выше 110 мм рт. ст. вследствие гипервентиляции (в частности, влияние прогестерона на дыхательный центр), парциальное напряжение углекислого газа (pCO_2) – 30-35 мм рт. ст. Кровь с таким pO_2 и pCO_2 по подчревным артериям притекает к межворсинчатым пространствам плаценты (ворсинки плаценты как бы «врастают» в стенку матки вследствие разрушения эндотелия материнских капилляров хорионом, образуются лакуны, в которые поступает артериальная кровь матери).

В таблице 6 представлены показатели кислородтранспортной функции венозной крови беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности.

Таблица 6. – Показатели кислородтранспортной функции венозной крови беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности

Показатель	n=40
pH, ед.	7,39±0,01
pCO ₂ , мм рт. ст.	39,47±1,08
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	23,82±0,39
TCO ₂ , ммоль/л	25,03±0,42
ABE, ммоль/л	-0,43±0,34
SBE, ммоль/л	-1,43±0,39
SBC, ммоль/л	24,19±0,26
Hb, г/л	102,80±2,56
CvO ₂ , мл O ₂ /л	10,96±0,44
SO ₂ , %	77,67±2,45
MetHb, %	1,27±0,08
pO ₂ , мм рт. ст.	46,80±2,36
p50реал, мм рт. ст.	26,84±0,50
p50станд, мм рт. ст.	26,40±0,42

Примечание – данные представлены в виде $\bar{x} \pm S_x$

Как следует из данных таблицы 6, показатели кислородтранспортной функции крови у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности находились в пределах референтных величин. Однако, согласно нашим исследованиям, у 89% обследованных женщин было выявлено снижение уровня гемоглобина, средний показатель его составил 102,8±2,56 г/л.

В таблице 7 представлены показатели кислородтранспортной функции крови беременных с фетоплацентарной недостаточностью.

Таблица 7 – Показатели кислородтранспортной функции крови беременных с фетоплацентарной недостаточностью

Показатель	M±m, n=39
p50реал, мм рт. ст.	28,00±0,40
p50станд, мм рт. ст.	27,02±0,33
pH, ед.	7,39±0,01
ABE, моль/л	-0,78±0,35
Hb, г/л	103,36±2,65
CvO ₂ , %	11,07±0,38
KE, %	14,17±0,36
SO ₂ , %	73,85±2,30
HbO ₂ , %	76,51±1,42
MetHb, %	1,16±0,06
COHb, %	0,28±0,16
pO ₂ , мм рт. ст.	49,59±1,50
pCO ₂ , мм рт. ст.	38,34±0,73
HCO ₃ ⁻ , моль/л	23,35±0,37
TCO ₂ , моль/л	24,53±0,38
SBE, моль/л	-1,83±0,40
SBC, моль/л	23,92±0,27

Из анализа данных представленных в таблице 7 видно: p50 в крови беременных с фетоплацентарной недостаточностью незначительно смещено вправо, что свидетельствует о снижении способности гемоглобина к отдаче кислорода тканям. Имеет место снижение уровня гемоглобина у беременных с фетоплацентарной недостаточностью (103,36±2,65 г/л).

В таблице 8 представлены показатели кислотно-основного состояния венозной крови здоровых женщин до родов и в родах.

В таблице 9 представлены показатели кислотно-основного состояния здоровых новорожденных из вены и артерии пуповины.

Таблица 8. – Показатели кислотно-основного состояния венозной крови здоровых женщин до родов и в родах

Показатель	Состояния венозной крови											
	до родов						во втором периоде родов					
	Mean	Median	Min.	Max.	LQ	UQ	Mean	Median	Min.	Max.	LQ	UQ
p50реал	29,4	29,3	24,3	34,6	26,9	32,3	30,6	31,3	22,3	39,5	28,5	32,7
p50станд	26,5	25,0	24,7	31,0	24,7	28,9	27,8	28,3	18,5	32,1	25,9	30,1
pH	7,3	7,4	7,2	7,4	7,3	7,4	7,3	7,3	6,9	7,5	7,3	7,4
pCO ₂	38,3	39,0	30,5	43,8	35,9	41,9	34,1	32,1	18,0	86,6	28,8	35,9
pO ₂	42,5	42,5	34,0	57,0	34,0	45,0	49,7	48,0	24,0	84,0	40,0	58,0
HCO ₃ ⁻	24,1	25,4	18,6	27,9	21,2	26,1	35,6	18,0	12,2	107,0	16,2	21,9
TCO ₂	25,2	26,6	19,8	29,2	22,1	27,2	18,7	18,5	13,7	26,7	16,8	20,4
ABE	0,1	1,5	-7,0	3,7	-1,4	2,5	-7,3	-6,6	-17,9	2,5	-9,7	-5,0
SBE	-0,9	0,7	-8,4	3,0	-3,1	1,6	-8,6	-8,6	-19,0	1,6	-11,4	-6,1
SBC	24,5	25,4	19,1	27,4	23,3	26,4	18,8	19,0	10,5	26,4	17,0	20,6
ТНб	103,1	107,5	56,0	136,0	88,0	124,0	111,4	113,0	44,0	165,0	100,0	133,0

Окончание таблицы 8

O ₂ Hb	68,9	71,8	53,0	83,8	56,8	76,5	72,3	76,1	33,4	93,2	62,0	81,9
COHb	0,2	0	0	1,6	0	0	0,4	0,0	0,0	1,7	0,0	0,6
MetHb	1,2	1,4	0,6	1,8	0,8	1,6	1,1	1,1	0,4	2,7	0,8	1,3
SO ₂	70,0	72,8	53,9	85,3	57,1	78,4	73,5	77,9	33,6	94,7	62,6	82,8
O ₂ ct	10,1	9,8	4,4	15,8	7,9	13,2	10,6	9,5	3,0	16,8	8,6	14,4
O ₂ cap	14,1	14,6	7,8	18,5	12,2	17,0	14,4	14,5	6,1	18,9	13,0	16,7

146 Таблица 9. – Показатели кислотно-основного состояния крови здоровых новорожденных из вены и артерии пуповины

Показатель	Кислотно-основное состояние крови											
	из вены						из артерии					
	Mean	Median	Min.	Max.	LQ	UQ	Mean	Median	Min.	Max.	LQ	UQ
p50реал	24,3	24,2	19,4	30,9	22,5	25,8	24,2	23,3	19,1	32,5	22,6	25,6
p50станд	21,8	22,1	18,3	24,7	20,7	22,4	21,5	21,4	19,3	24,2	20,5	22,5
pH	7,3	7,3	7,1	7,4	7,2	7,4	7,3	7,3	7,1	7,4	7,3	7,4

Окончание таблицы 9

pCO ₂	41,3	40,9	33,4	48,4	37,9	45,8	45,1	43,3	30,2	66,1	38,9	50,6
pO ₂	34,5	27,5	17,0	60,0	22,6	36,0	27,1	28,0	14,4	37,0	20,1	35,0
HCO ₃ ⁻	38,5	22,3	11,2	106,0	20,5	24,9	42,9	24,3	18,7	106,0	21,5	63,7
TCO ₂	22,1	23,1	12,2	26,2	21,3	23,9	23,8	23,8	19,7	27,0	20,8	26,4
ABE	-4,9	-3,6	-16,0	-0,7	-7,5	-2,0	-5,0	-4,5	-14,2	-0,3	-6,7	-1,6
SBE	-5,6	-5,0	-18,2	-0,8	-7,9	-2,6	-5,2	-5,1	-12,9	-0,7	-7,0	-1,5
SBC	20,5	21,6	12,4	24,2	19,2	22,6	21,2	21,3	15,9	23,3	20,2	22,9
THb	149,9	166,5	15,5	192,0	136,5	174,5	156,8	161,0	113,0	186,0	136,0	172,0
O ₂ Hb	58,4	58,8	28,5	90,2	45,5	74,2	55,1	56,5	22,9	81,0	41,5	72,2
COHb	0,7	0,0	-0,2	4,7	0,0	1,5	0,3	0,0	-0,3	2,1	0,0	0,8
MetHb	1,1	1,4	-3,6	2,0	0,9	1,5	1,1	1,2	0,2	1,7	0,8	1,4
SO ₂	59,5	59,5	28,8	89,1	46,2	75,8	56,0	57,0	23,2	83,9	42,0	73,5
O ₂ ct	13,3	12,9	5,8	21,8	10,0	15,9	13,4	13,2	6,4	19,3	11,0	16,5
O ₂ cap	20,2	21,2	10,3	26,2	18,4	23,5	21,2	21,6	15,5	25,4	18,2	23,9

Анализ полученных результатов показал, что в артериальной крови здоровых новорожденных относительно низкая величина $pH - 7,3$, а в венозной крови данная величина снижается в среднем еще на $0,03$ ед. Вследствие наличия компенсаторных механизмов при рождении ребенка близкий к норме pH не исключает нарушений кислотно-основного состояния. Для оценки кислотно-основного состояния даже при нормальных показателях pH необходимо использовать величины pCO_2 , а также HCO_3^- и BE .

В артериальной крови новорожденных детей pCO_2 составляет, по нашим данным, $41,3$ мм рт. ст., то есть достоверно больше, чем в венозной крови матери в момент родов, когда pCO_2 в среднем $34,1$ мм рт. ст. В венозной крови новорожденных pCO_2 увеличено по сравнению с артериальной кровью в среднем на 4 мм рт. ст. и составлял $45,1$ мм рт. ст., что согласуется с данными Leuther S. Das [107] и практически соответствует величине pCO_2 в венозной крови взрослого человека (46 мм рт. ст.).

Сниженное pCO_2 в венозной крови матери во время родов является следствием гипервентиляции у большинства женщин во время потуг. Увеличение pCO_2 в артериальной и венозной крови ребенка в момент рождения приводит к смещению кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, вызванное острым респираторным ацидозом, что приводит к снижению stO_2 в артериальной крови, но облегчает освобождение O_2 . Кроме того, высокий pCO_2 способствует увеличению сердечного выброса, что улучшает доставку кислорода тканям – такой необходимый эффект в условиях родового стресса.

Бикарбонатные ионы HCO_3^- являются второй составляющей бикарбонатного буфера. У женщин в родах HCO_3^- достоверно ниже аналогичного показателя артериальной и венозной крови плода и нормальных показателей у взрослых, что свидетельствует о наличии метаболического ацидоза у женщины в процессе родов. В артериальной и венозной крови плода уровень стандартного бикарбоната составлял $20,4$ и $20,9$ ммоль/л соответственно. О наличии метаболического ацидоза в венозной крови матерей свидетельствует и снижение уровня BE до $-7,25$. У детей в момент рождения, по нашим данным, как в крови артерии, так и в вене пуповины BE равен $-4,94$ и $-4,99$ соответственно.

Состояние ацидоза, испытываемое плодом, вызвано накоплением в его организме кислых продуктов, что связано со своеобразием процессов обмена плода и недостаточной буферной емкостью крови. Следовательно, в целом щелочные резервы новорожденного ребенка снижены по сравнению со щелочными резервами его матери.

По нашим данным, практически нет разницы между рН, бикарбонатами, рСО₂ и ВЕ в артериальной и венозной крови плода в момент рождения. Показатели кислотно-основного состояния крови детей при рождении, за исключением рН, характеризуются большой индивидуальной изменчивостью.

Содержание кислорода в крови отражает ее способность переносить кислород. Оно зависит от рО₂, концентрации гемоглобина и сродства гемоглобина к кислороду. Напряжение О₂ (рО₂) в крови отражает фракцию физически растворенного кислорода, которая составляет менее 0,3 объемных процентов общего количества кислорода в крови. Растворенный О₂ находится в динамическом равновесии с О₂ эритроцитов и тканей. По литературным данным, рО₂ в артериальной крови новорожденных составляет 36,0±10,0 (101). Согласно результатам наших исследований, рО₂ в артериальной крови детей при рождении составляет в среднем 34,5 мм рт. ст., в венозной – 27,1 мм рт. ст. Артерио-венозная разница (АВР) по кислороду 7,4 мм рт. ст. (21,4%), в то время как у взрослого эта разница составляет 30%, что свидетельствует о значительном поглощении кислорода тканями ребенка в момент рождения при относительно низком рО₂.

Согласно полученным нами результатам, SO₂ в артериальной крови 59,5%, а в венозной – 55,9%. Отмечается также снижение показателя SO₂ и в венозной крови матери во II периоде родов 73,5%. Таким образом, можно говорить об относительно низком насыщении кислородом крови, полученной из пупочных сосудов, что свидетельствует о своеобразии процессов газообмена у новорожденных в момент рождения.

В этих условиях возрастает относительная и абсолютная роль гемоглобина как важнейшего составляющего буферной системы крови новорожденного ребенка. Содержание гемоглобина в артериальной и венозной крови новорожденного практически одинаково

(149,9 г/л и 156,8 г/л соответственно) и достоверно выше уровня гемоглобина в венозной крови матери (119,9 г/л).

В таблице 10 представлены показатели кислотно-основного состояния крови матерей с фетоплацентарной недостаточностью во втором периоде родов.

В таблице 11 представлены показатели кислотно-основного состояния крови новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью из вены и артерии пуповины.

Таблица 10. – Показатели кислотно-основного состояния крови матерей с фетоплацентарной недостаточностью во втором периоде родов

Показатель	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ
p50реал	29,8	29,2	24,7	38,2	27,0	32,0
p50станд	27,8	27,8	21,5	35,3	25,5	30,1
pH	7,3	7,3	7,2	7,5	7,3	7,4
pCO ₂	35,6	35,5	21,8	50,0	33,4	39,3
pO ₂	52,4	51,0	25,0	73,0	41,0	62,0
HCO ₃ ⁻	30,1	19,5	14,6	109,0	17,5	23,0
TCO ₂	20,8	20,0	15,4	24,6	18,6	24,0
ABE	-5,2	-5,8	-9,1	0,0	-8,0	-2,7
SBE	-6,5	-7,4	-11,3	-1,1	-9,4	-3,7
SBC	20,7	20,4	17,6	24,6	18,5	22,3
THb	115,5	113,0	60,0	206,0	107,0	126,0
O ₂ Hb	75,4	78,8	47,7	91,2	63,4	86,7
COHb	1,5	0,5	0,0	9,6	0,0	2,6
MetHb	0,9	0,9	0,0	2,2	0,7	1,1
SO ₂	77,3	79,6	47,7	93,5	64,1	88,9
O ₂ ct	11,8	13,0	7,0	21,3	8,4	13,9
O ₂ cap	15,4	14,9	8,3	26,9	12,9	16,7

Таблица 11. – Показатели кислотно-основного состояния крови новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью из вены и артерии пуповины

Показатель	Кислотно-основного состояние крови											
	из вены						из артерии					
	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ
p50реал	29,8	29,2	24,7	38,2	27,0	32,0	25,0	24,9	8,0	31,7	23,0	30,1
p50станд	27,8	27,8	21,5	35,3	25,5	30,1	18,7	20,6	5,6	23,2	18,9	21,2
pH	7,3	7,3	7,2	7,5	7,3	7,4	7,2	7,2	6,9	7,3	7,1	7,2
pCO ₂	35,6	35,5	21,8	50,0	33,4	39,3	53,5	51,1	38,6	85,2	41,6	59,5
pO ₂	52,4	51,0	25,0	73,0	41,0	62,0	40,2	36,0	13,2	96,0	24,0	41,0
HCO ₃ ⁻	30,1	19,5	14,6	109,0	17,5	23,0	35,4	21,1	10,2	108,0	18,3	25,4
TCO ₂	20,8	20,0	15,4	24,6	18,6	24,0	20,9	22,0	11,7	27,2	19,6	23,1
ABE	-5,2	-5,8	-9,1	0,0	-8,0	-2,7	-9,6	-8,5	-21,8	-2,1	-10,9	-6,2
SBE	-6,5	-7,4	-11,3	-1,1	-9,4	-3,7	-9,4	-9,1	-22,3	-2,1	-10,1	-6,8
SBC	20,7	20,4	17,6	24,6	18,5	22,3	17,1	18,0	7,8	21,4	17,1	19,4

Окончание таблицы 11

ТНб	115,5	113,0	60,0	206,0	107,0	126,0	151,9	153,0	120,0	187,0	140,0	164,0
O ₂ Нб	75,4	78,8	47,7	91,2	63,4	86,7	58,4	70,1	19,6	96,4	32,7	77,5
СОНб	1,5	0,5	0,0	9,6	0,0	2,6	0,7	0,9	-0,1	2,1	0,0	1,2
MetHb	0,9	0,9	0,0	2,2	0,7	1,1	1,1	1,2	0,0	2,2	0,7	1,6
SO ₂	77,3	79,6	47,7	93,5	64,1	88,9	59,7	71,6	19,8	99,8	33,1	79,9
O ₂ сг	11,8	13,0	7,0	21,3	8,4	13,9	13,4	14,9	4,2	21,2	10,4	16,1
O ₂ сар	15,4	14,9	8,3	26,9	12,9	16,7	19,9	20,8	16,1	22,7	18,7	21,2

Как следует из данных таблиц 10 и 11, выявлено достоверное повышение уровня TCO_2 ($p=0,03$) в крови матерей с фетоплацентарной недостаточностью, а также обнаружена выраженная тенденция к повышению SBC ($p=0,07$).

Анализ показателей кислотно-щелочного состояния крови из вены пуповины у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью выявил достоверное повышение p50 реал ($p=0,0007$) и pCO_2 ($p=0,0005$) (рисунки 2.4-2.8). Показатели pH ($p=0,0003$), ABE ($p=0,037$), SBC ($p=0,015$) были достоверно выше в крови из вены пуповины здоровых детей. Выявлена также тенденция к повышению уровня SO_2 ($p=0,06$) в венозной крови детей контрольной группы.

При сравнении показателей кислотно-основного состояния крови из артерии пуповины здоровых новорожденных и новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью получено достоверное снижение уровней pH , ABE , SBE , SBC (соответственно $p=0,0009$, $0,008$, $0,005$, $0,008$) у новорожденных детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью (рисунки 2.9-2.12)

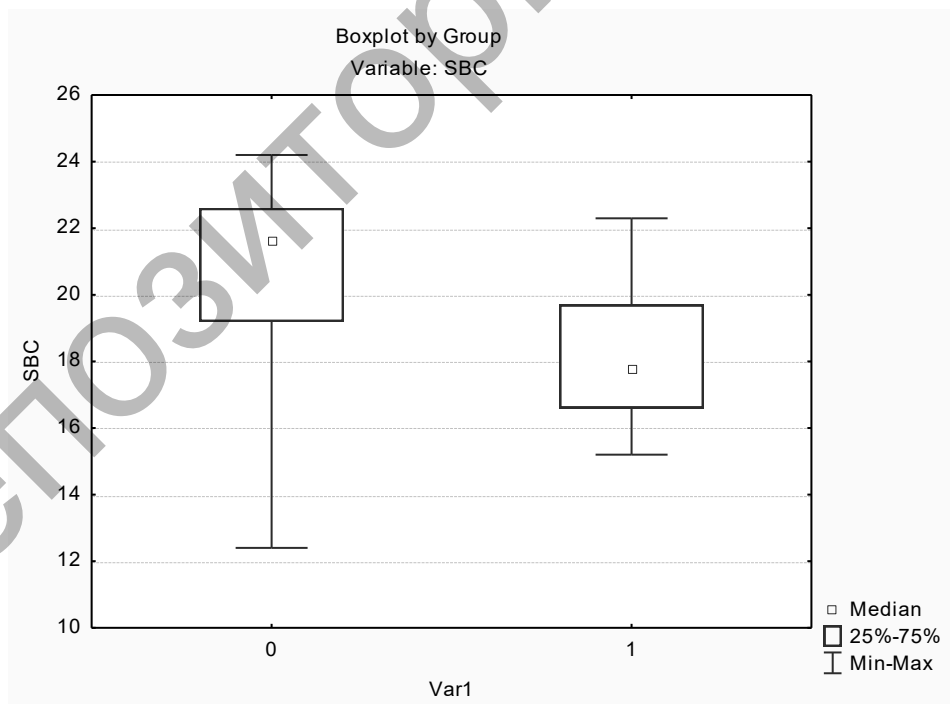


Рисунок 2.4. – Анализ показателей стандартного бикарбоната крови из вены пуповины у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью

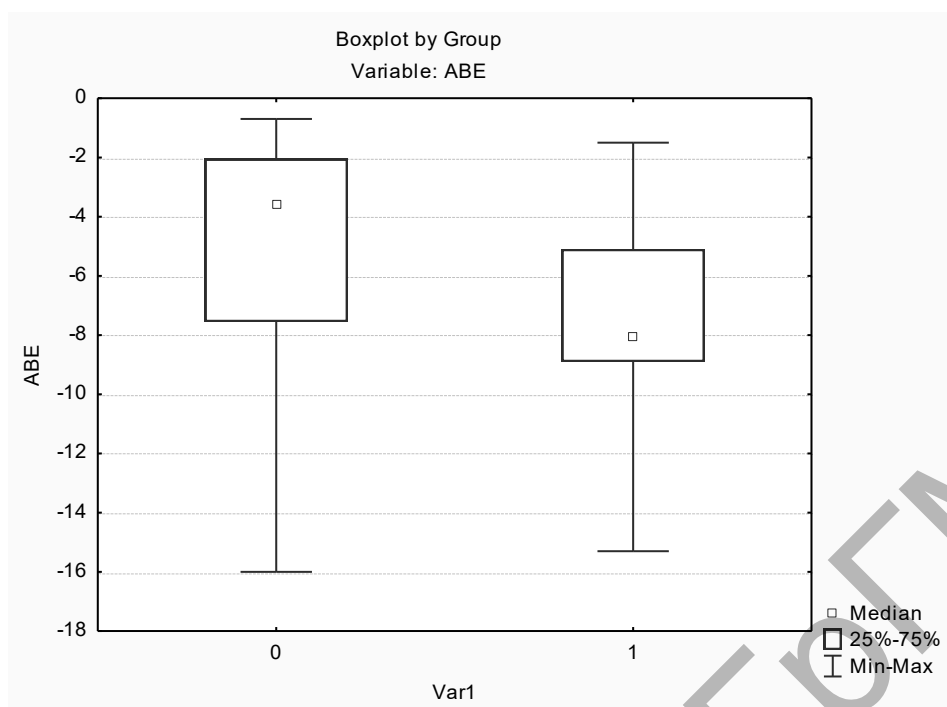


Рисунок 2.5. – Анализ показателей избытка оснований крови из вены пуповины у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью

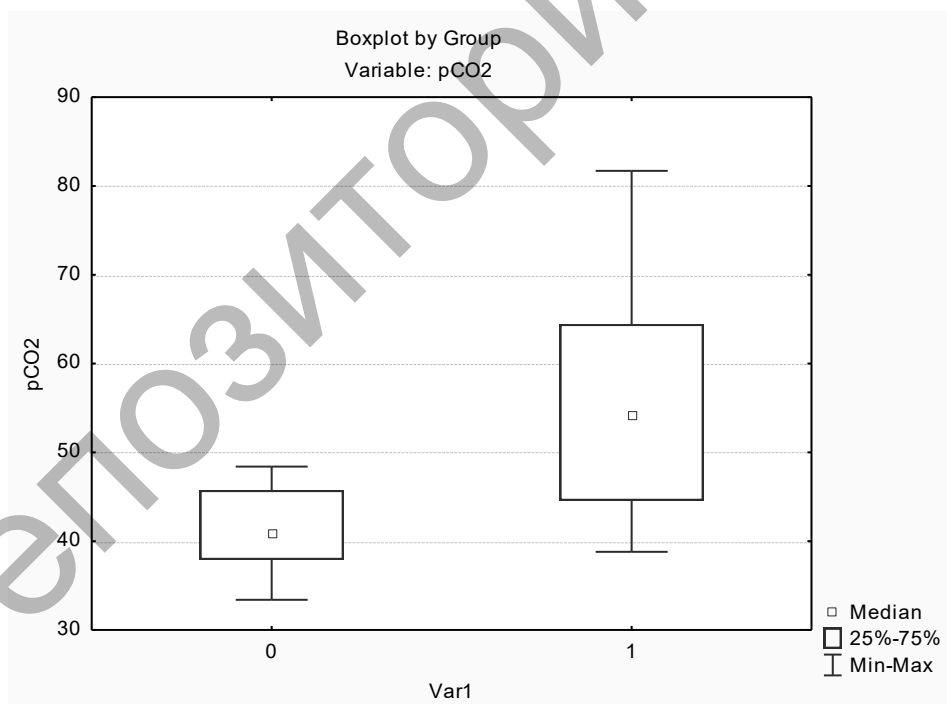


Рисунок 2.6. – Анализ показателей напряжения углекислого газа крови из вены пуповины у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью

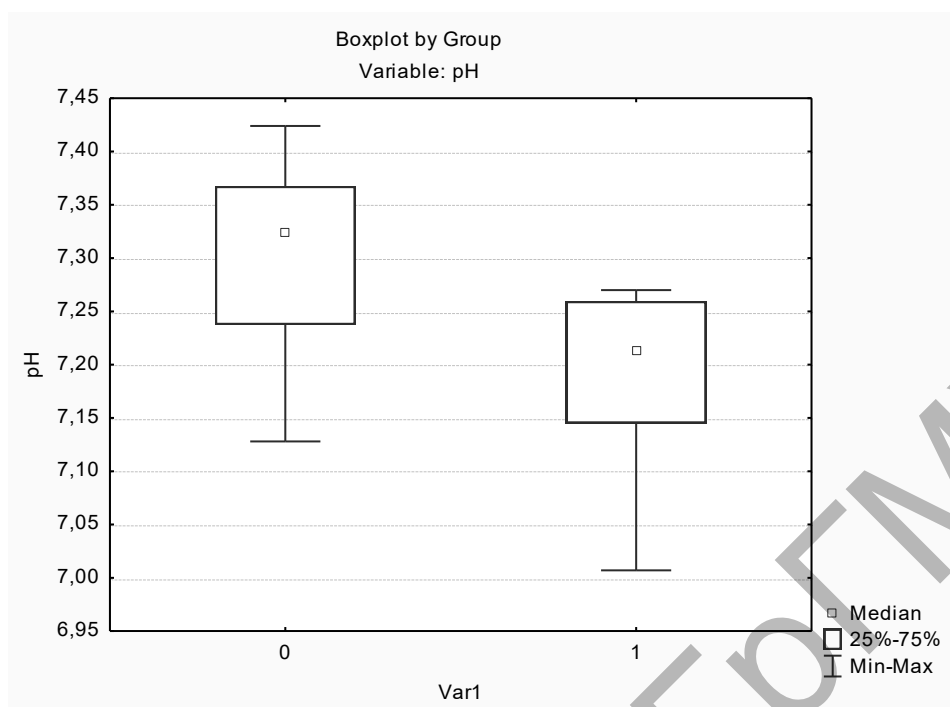


Рисунок 2.7. – Анализ показателей кислотности крови из вены пуповины у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью

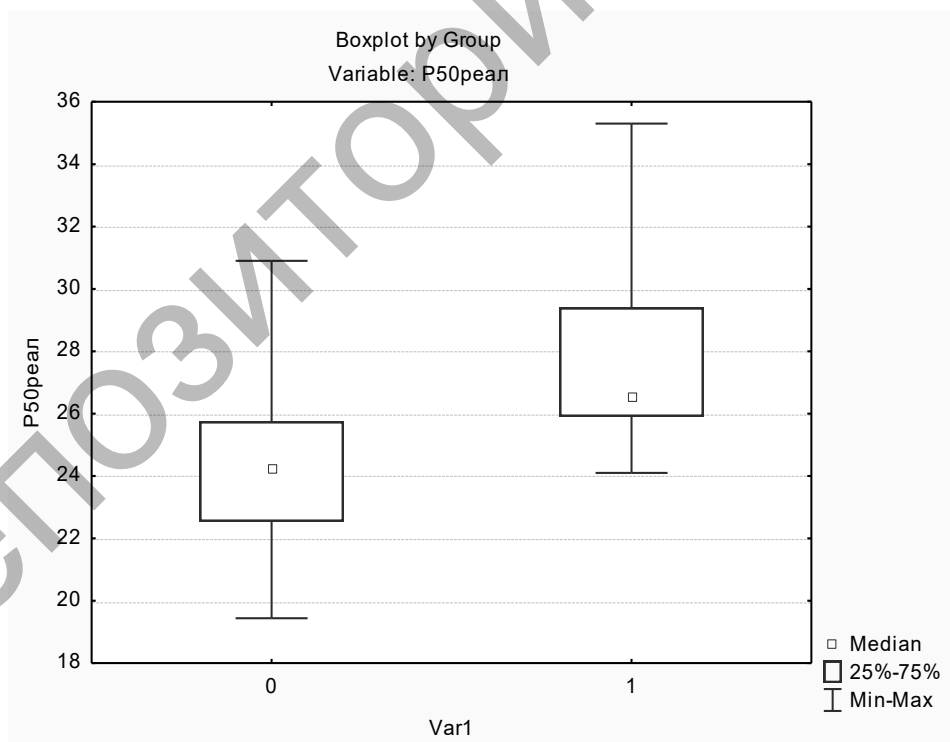


Рисунок 2.8. – Анализ показателей р50реал крови из вены пуповины у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью

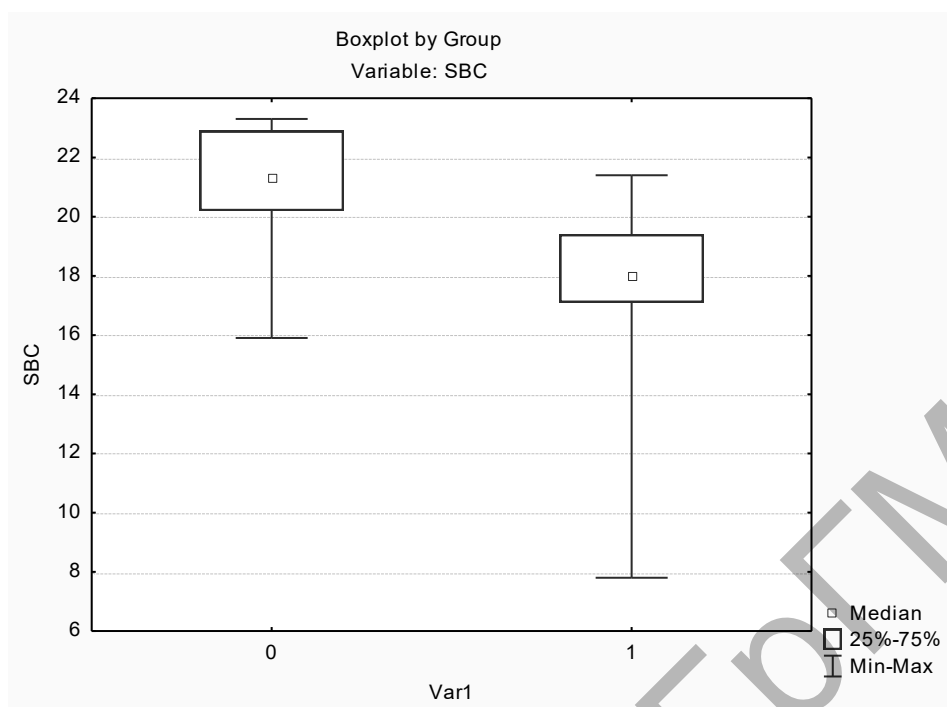


Рисунок 2.9. – Сравнение показателей стандартного бикарбоната крови из артерии пуповины здоровых новорожденных и новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью

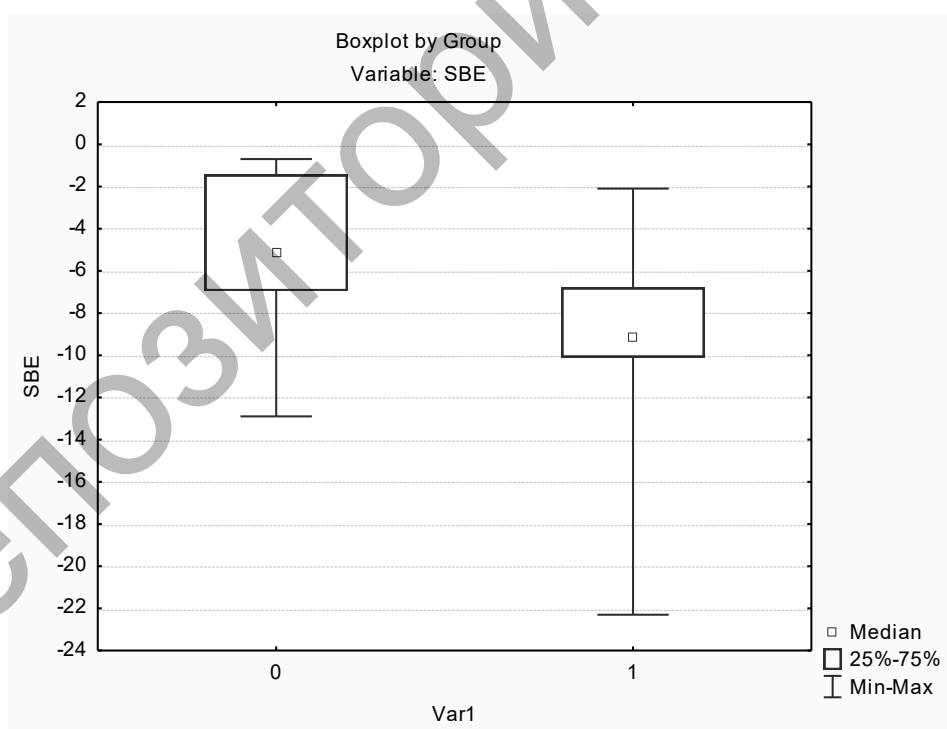


Рисунок 2.10. – Сравнение показателей стандартного избытка оснований крови из артерии пуповины здоровых новорожденных и новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью

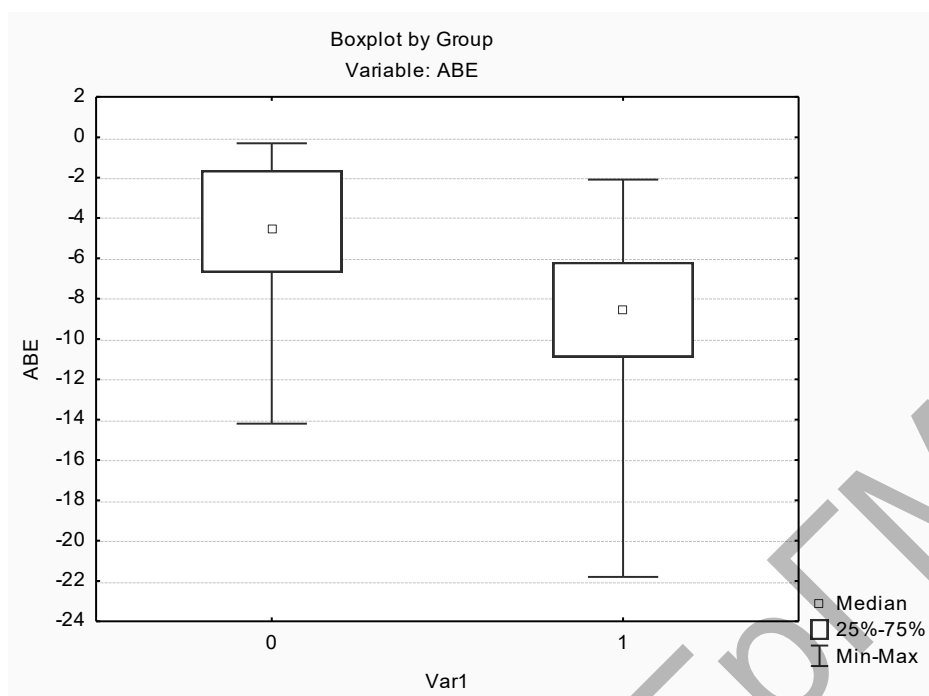


Рисунок 2.11. – Сравнение показателей избытка оснований крови из артерии пуповины здоровых новорожденных и новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью

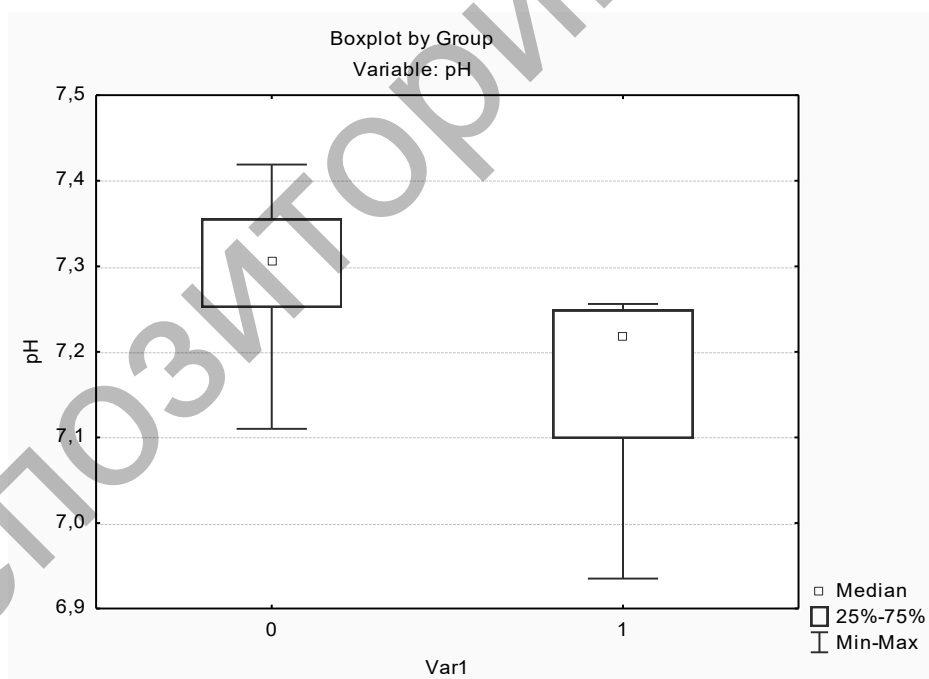


Рисунок 2.12. – Сравнение показателей кислотности крови из артерии пуповины здоровых новорожденных и новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью

Выявлена тенденция к повышению уровня $p50_{\text{станд}}$ и TCO_2 , ($p=0,08$, $0,08$).

2.2.4 Стабильные метаболиты азота, уровень продуктов про- и антиоксидантной защиты в крови беременных из групп риска по развитию фетоплацентарной недостаточности и беременных с фетоплацентарной недостаточностью

В таблице 12 представлены показатели МДА, ДК и каталазы в эритроцитарной массе и плазме беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности.

Таблица 12. – Показатели МДА, ДК и каталазы в эритроцитарной массе и плазме беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности

Показатель	Эритроцитарная масса, n=24		Плазма, n=24	
	среднее значение	ОШ, среднее значение	среднее значение	ОШ, среднее значение
МДА, мкмоль/л	18,21	1,32	1,70	0,11
ДК, Ед/мл	11,73	1,27	1,19	0,20
Каталаза, мМН ₂ О ₂ /мин/г Нб	17,56	0,48		

Уровень нитритов и витамина Е в плазме беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности составил $11,17 \pm 0,57$ мкмоль/л и $15,25 \pm 0,67$ мкмоль/л соответственно.

В таблице 13 представлены показатели МДА, ДК и каталазы в эритроцитарной массе и плазме беременных с фетоплацентарной недостаточностью.

Таблица 13. – Показатели МДА, ДК и каталазы в эритроцитарной массе и плазме беременных с фетоплацентарной недостаточностью

Показатель	Эритроцитарная масса, n=40		Плазма, n=40	
	среднее значение	ОШ, среднее значение	среднее значение	ОШ, среднее значение
МДА, мкмоль/л	11,50	0,97	2,22	0,33
ДК, Ед/мл	15,98	0,64	1,72	0,17
Каталаза, мМН ₂ О ₂ /мин/гНб	19,78	0,49	-	-

Уровень нитритов и витамина Е в плазме беременных с фетоплацентарной недостаточностью составил $12,29 \pm 0,69$ мкмоль/л и $17,04 \pm 0,94$ мкмоль/л соответственно.

Как следует из представленных данных, в плазме крови беременных с фетоплацентарной недостаточностью, имеется тенденция к повышению уровня нитритов и витамина Е по сравнению с аналогичными показателями у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности.

В таблице 14 представлены показатели ДК, МДА и нитритов в плазме матерей контрольной группы и матерей с фетоплацентарной недостаточностью.

Таблица 14. – Показатели ДК, МДА и нитритов в плазме матерей контрольной группы и матерей с фетоплацентарной недостаточностью

Показатель	Контрольная группа						Матери с фетоплацентарной недостаточностью					
	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ
ДК, Ед/мл	2,2	1,6	0,3	8,0	1,1	1,8	2,0	1,9	0,2	3,4	1,4	2,8
МДА, мкмоль/л	2,6	2,6	1,3	5,0	2,4	2,8	3,1	2,3	1,2	10,6	1,7	3,7
Нитриты, мкмоль/л	12,0	9,6	5,9	36,8	7,1	12,7	10,4	9,3	5,4	26,4	7,7	11,0

В таблице 15 представлены показатели ДК, МДА и каталазы в эритроцитах матерей контрольной группы и матерей с фетоплацентарной недостаточностью.

Таблица 15. – Показатели ДК, МДА и каталазы в эритроцитах матерей контрольной группы и матерей с фетоплацентарной недостаточностью

Показатель	Контрольная группа						Матери с фетоплацентарной недостаточностью					
	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ
ДК, Ед/мл	10,6	11,5	1,4	15,7	8,5	14,3	13,4	14,4	3,0	28,0	5,4	19,7
МДА, мкмоль/л	12,1	13,4	2,1	18,7	8,4	16,3	9,3	8,4	3,2	20,3	4,7	13,2
Каталаза, ммоль H_2O_2 /мин/гНб	22,8	22,7	20,0	25,3	22,0	24,2	20,6	20,5	17,3	25,9	19,1	21,5

При анализе исследуемых показателей крови родильниц с фетоплацентарной недостаточностью, взятой во втором периоде родов, нами получены достоверные различия по уровню каталазы. Уровень каталазы в эритроцитарной массе родильниц с фетоплацентарной недостаточностью был достоверно ниже ее уровня в эритроцитарной массе родильниц с физиологическим течением беременности ($p=0,08$, $U=25,5$) (рисунок 2.13).

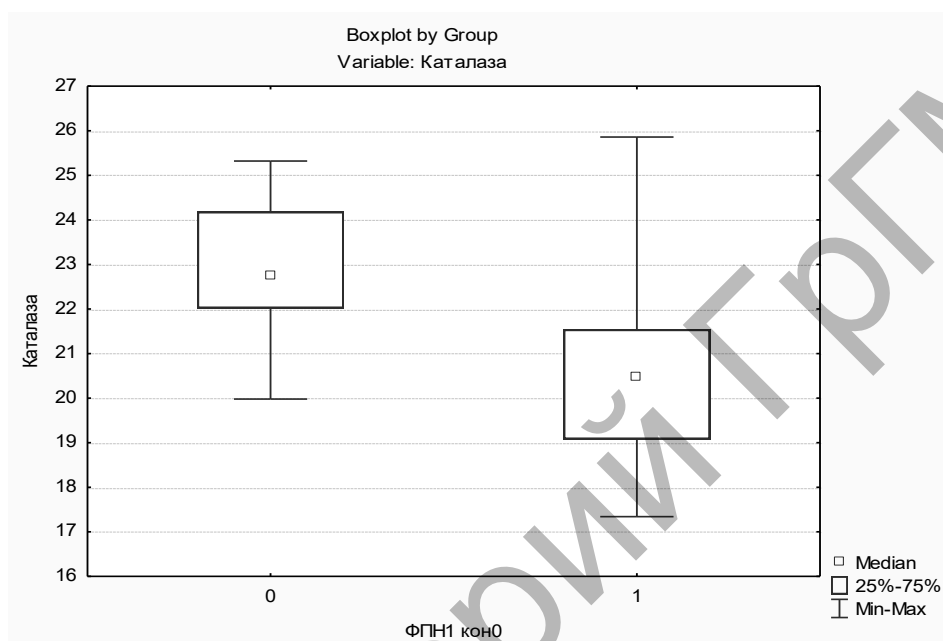


Рисунок 2.13. – Уровень каталазы в эритроцитарной массе родильниц с фетоплацентарной недостаточностью и у родильниц с физиологическим течением беременности

В таблице 16 представлены показатели ДК, МДА и нитритов в плазме здоровых новорожденных.

Таблица 16. – Показатели ДК, МДА и нитритов в плазме здоровых новорожденных

Показатель	Кровь из вены						Кровь из артерии					
	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ
ДК, Ед/мл	1,2	0,6	0,3	8,0	0,5	0,8	0,4	0,5	0,2	0,8	0,3	0,5
МДА, мкмоль/л	1,6	1,8	0,8	2,0	1,3	1,9	1,6	1,6	1,1	2,1	1,3	1,8
Нитриты, мкмоль/л	17,6	12,2	5,2	82,3	10,3	16,1	15,9	11,5	6,0	74,5	8,9	12,1

В таблице 17 представлены показатели ДК, МДА и каталазы в эритроцитах здоровых новорожденных.

Таблица 17. – Показатели ДК, МДА и каталазы в эритроцитах здоровых новорожденных

Показатель	Кровь из вены						Кровь из артерии					
	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ
ДК, Ед/мл	10,1	10,9	1,9	15,1	7,0	13,1	8,8	9,7	1,6	16,4	7,3	11,2
МДА, мкмоль/л	10,4	10,3	4,2	22,9	6,6	12,1	9,8	8,9	3,4	22,4	6,6	11,3
Каталаза, ммольН ₂ О ₂ /мин/г Нб	25,4	24,6	22,6	29,8	24,3	26,2	24,5	24,3	21,4	29,5	22,5	26,3

В таблице 18 представлены показатели ДК, МДА и нитритов в плазме новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью.

Таблица 18. – Показатели ДК, МДА и нитритов в плазме новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью

Показатель	Кровь из вены						Кровь из артерии					
	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ
ДК, Ед/мл	0,8	0,4	0,1	2,0	0,4	1,6	0,7	0,5	0,1	2,1	0,2	1,5
МДА, мкмоль/л	1,8	1,7	0,9	3,0	1,2	2,2	1,9	1,8	0,8	2,8	1,6	2,1
Нитриты, мкмоль/л	9,0	8,8	4,2	15,4	7,2	9,2	9,8	9,7	3,9	16,7	7,9	11,6

В таблице 19 представлены показатели ДК, МДА и каталазы в эритроцитах новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью.

При анализе полученных данных установлено достоверное снижение следующих показателей: уровня нитритов ($p=0,02$, $U=32,0$), каталазы в эритроцитарной массе крови из вены ($p=0,0003$,

U=82,0) и из артерии ($p=0,0009$, U=13,5) у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью, а также выявлена у них тенденция к снижению уровня МДА в эритроцитарной массе крови из вены ($p=0,08$) (рисунки 2.14-2.16).

Таблица 19. – Показатели ДК, МДА и каталазы в эритроцитах новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью

Показатель	Кровь из вены						Кровь из артерии					
	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ	Mean	Median	Min	Max	LQ	UQ
ДК, Ед/мл	12,3	15,7	2,0	24,1	5,0	16,1	12,7	12,5	5,2	27,8	5,9	18,0
МДА, мкмоль/л	7,0	6,8	2,6	12,6	4,0	9,5	9,6	8,7	2,9	19,2	4,7	14,7
Каталаза, ммоль Н ₂ О ₂ /мин/г Нб	19,7	19,6	17,0	25,3	18,0	21,3	20,8	20,3	18,2	25,7	19,0	21,8

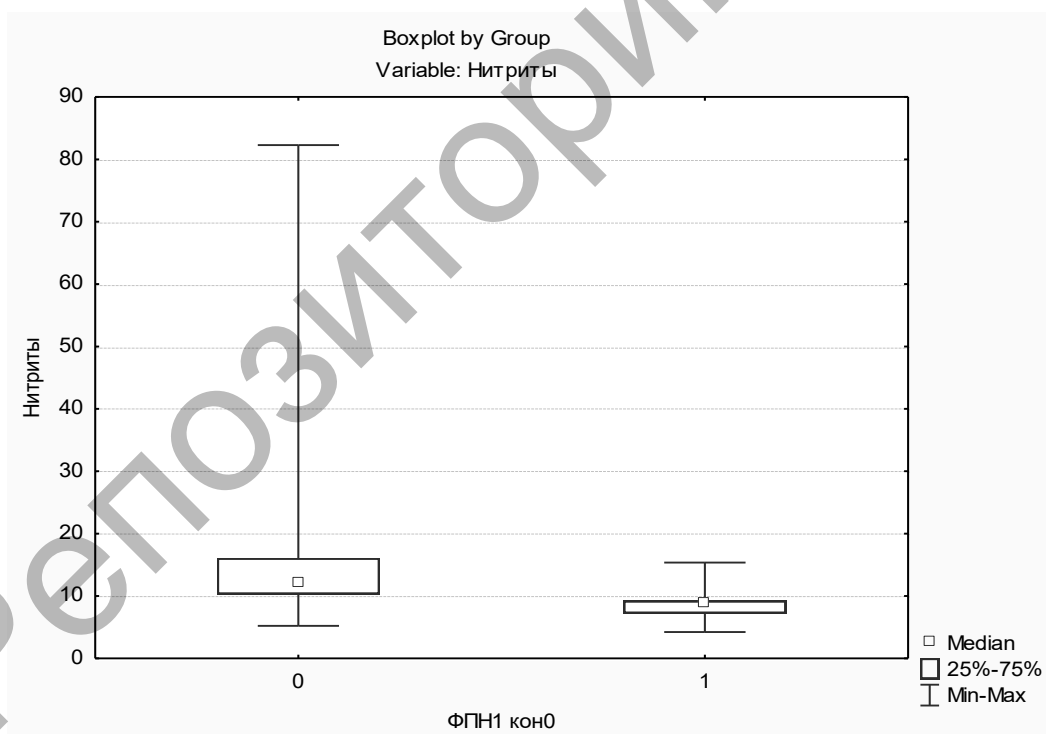


Рисунок 2.14. – Сравнение показателей нитритов крови из вены пуповины здоровых новорожденных и новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью

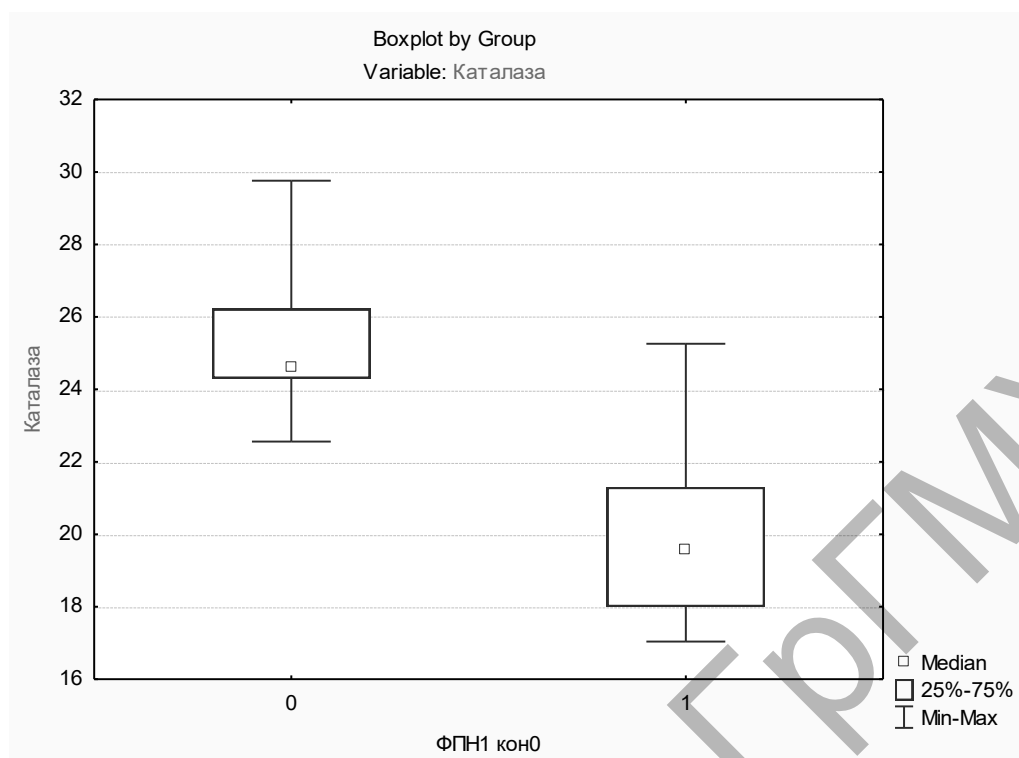


Рисунок 2.15. – Сравнение показателей каталазы в эритроцитарной массе крови из вены пуповины здоровых новорожденных и новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью

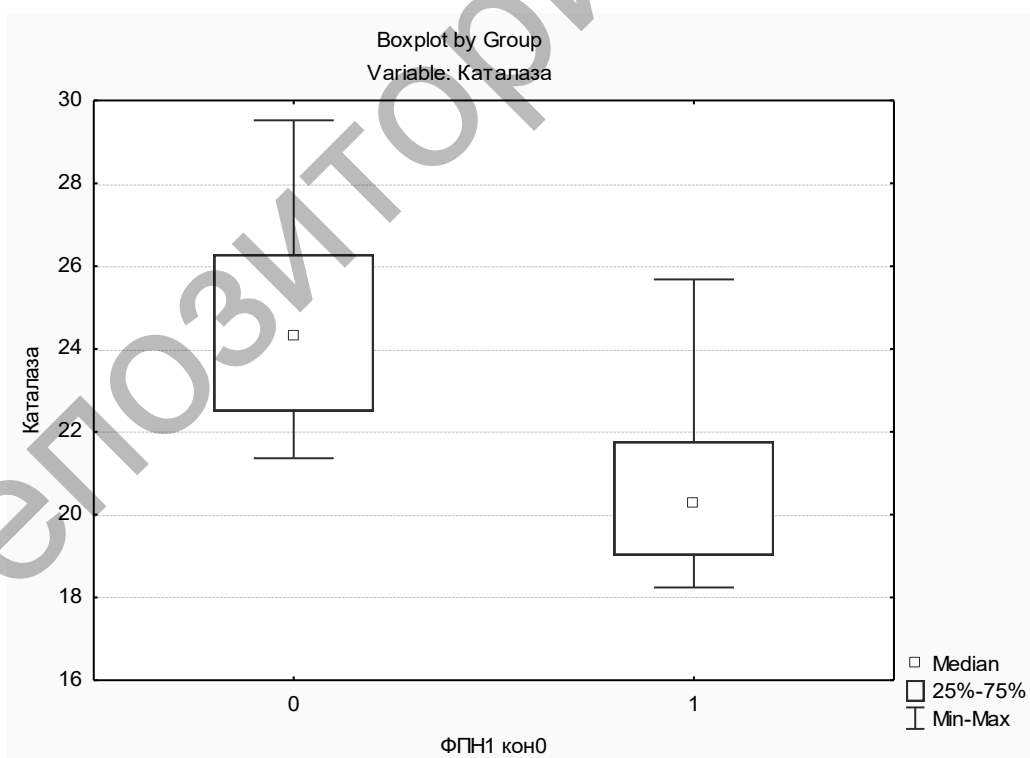


Рисунок 2.16. – Сравнение показателей каталазы в эритроцитарной массе крови из артерии пуповины здоровых новорожденных и новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью

2.2.5 Количество циркулирующих в крови эндотелиальных клеток и их роль в изменении эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности

Определение количества циркулирующих в крови клеток эндотелия выполнено с целью комплексной оценки морфофункциональных свойств эндотелиального пласта сосудов.

У 91,7% беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности имело место значительное повышение числа циркулирующих эндотелиальных клеток в 1 л плазмы (от 17,6 до 111,4), что свидетельствует о морфологическом повреждении эндотелия кровеносных сосудов.

По результатам исследования уровня циркулирующих эндотелиальных клеток на 1 л у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности в сроке беременности до 12 недель составило $26,4 \pm 4,6 \times 10^4$ на 1 л плазмы.

В группе обследованных беременных в сроке от 12 до 16 недель количество десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток составило $48,2 \pm 5,8 \times 10^4$ на 1 л плазмы, а в сроке с 16 до 22 недель – $35,2 \pm 5,1 \times 10^4$ на 1 л плазмы

У беременных каждой из групп количество циркулирующих эндотелиальных клеток было достоверно выше максимальной нормы (8-10 клеток $\times 10^4$ на 1 л плазмы крови).

Избыточное количество циркулирующих эндотелиальных клеток свидетельствует об ухудшении функционального состояния эндотелия сосудов и является одним из маркеров дисфункции эндотелия у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности.

Исследование уровня циркулирующих эндотелиальных клеток проведено у беременных групп риска по развитию фетоплацентарной недостаточности, в комплекс наблюдения которых были включены физические упражнения (группа № 1), прием препарата «Кокарнит» (группа № 2), одновременно – комплекс физических упражнений + «Кокарнит» (группа № 3). Полученные данные представлены в таблице 20.

Таблица 20. – Показатели циркулирующих эндотелиальных клеток ($\times 10^4$ на 1 л плазмы) на фоне корригирующей терапии

ЦЭК	Valid N	Median	Lower	Upper
Группа № 1 (физические упражнения)	15	27,80	22,00	72,60
Группа № 2 («Кокарнит»)	15	34,60	30,80	74,80
Группа № 3 (физические упражнения + «Кокарнит»)	15	25,80*	22,00	52,80
Контроль	15	41,90	29,00	78,40

Примечание – * – достоверное отличие в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

Согласно полученным нами результатам, количество циркулирующих эндотелиальных клеток превышало норму у беременных всех исследуемых групп, на фоне применения комплекса физических упражнений уровень циркулирующих эндотелиальных клеток снижался до $27,8 \times 10^4$ на 1 л плазмы. Однако наибольшее снижение уровня циркулирующих эндотелиальных клеток получено у беременных, которым было назначено комплексное профилактирующее лечение (физические упражнения + «Кокарнит») – $25,81 \times 10^4$ на 1 л плазмы, что свидетельствует о нормализации функции эндотелия у обследуемых женщин.

2.2.6 Агрегационная способность тромбоцитов беременных с фетоплацентарной недостаточностью

Агрегационная способность тромбоцитов беременных с фетоплацентарной недостаточностью исследовалась у 30 женщин, которые составили две группы: 20 беременных женщин, беременность которых была осложнена фетоплацентарной недостаточностью, и 10 небеременных женщин репродуктивного возраста. Беременные были в возрасте от 17 до 41 года, первобеременные – 14, повторнобеременные – 16.

Диагноз фетоплацентарная недостаточность всем женщинам был выставлен во время беременности на основании клинического наблюдения и по результатам инструментального обследования.

Проводилось клиническое наблюдение за течением беременности, мониторинг за состоянием плода, исследование агрегационной способности тромбоцитов. Кровь брали из локтевой вены натощак без наложения жгута в пробирки, содержащие 3,8% раствор цитрата натрия в разведении 9:1. Оценку количественных характеристик скорости и интенсивности агрегации проводили на анализаторе СОЛАР «AP2110» с помощью специализированного программного обеспечения по анализу агрегационных свойств тромбоцитов разработки ЗАО «Спектроскопия оптика и лазер-авангардные разработки».

Для исследования спонтанной агрегации тромбоцитов анализировали агрегационную кривую, записанную в течение 10 минут без индукторов. В качестве индуктора агрегации использовали раствор АДФ в концентрации 200 мкмоль/мл, коллаген-фактор активации тромбоцитов 100 мкмоль/мл, адреналин в рабочей концентрации 3 ммоль/мл. Протокол исследования агрегации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме включал измерение максимальной скорости агрегации в процентах и степень агрегации.

Статистическая обработка полученного материала проведена с использованием программы статистической обработки данных Statistica.

Установлено, что у беременных с фетоплацентарной недостаточностью максимальная степень адреналина, АДФ, коллаген индуцированной агрегации составляет 74,4%, 74,9%, 62,2% соответственно. Показатели скорости агрегации тромбоцитов у женщин с фетоплацентарной недостаточностью составили 21,8%, 64,8%, 9,92% соответственно.

Анализ показателей агрегационной способности тромбоцитов в зависимости от индуктора агрегации показал, что скорость агрегации тромбоцитов достоверно выше при индукции адреналином в сравнении с коллагеном – соответственно 433,5 и 232,5 ($p < 0,001$).

Адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов у беременных свидетельствует о резком повышении чувствительности рецепторного аппарата тромбоцитов к адреналину. Из этого следует, что патофизиологической основой изменения агрегации тромбоцитов при фетоплацентарной недостаточности является

нарушение активности цАМФ клетки. Именно высокий уровень цАМФ не позволяет ему сохранить функциональную жизнеспособность: обмен веществ, энергии и обмен информацией.

Однако скорость агрегации при индукции АДФ оказалась значительно выше скорости агрегации индуцированной коллагеном и адреналином ($p < 0,02$, $p < 0,04$). Коллаген взаимодействует с гликопротеиновыми Ia-IIa и частично с гликопротеиновыми VI рецепторами тромбоцитов, агрегация тромбоцитов под действием коллагена сопровождается усилением синтеза тромбоксана-2.

Характер выявленного изменения агрегационной способности тромбоцитов в зависимости от индуктора агрегации требует дальнейшего изучения агрегационной активности тромбоцитов с целью определения влияния стрессовых состояний у беременных на гемостаз.

2.2.7 Макроскопическое исследование плаценты

1. Определялась площадь плаценты женщин группы контроля и женщин, беременность которых была осложнена фетоплацентарной недостаточностью.

Данные представлены в таблице 21.

Таблица 21. – Площадь плаценты

Группа	mean	min	max	SD
Фетоплацентарная недостаточность	251,79	91,85	397,21	80,12
Контроль	297,44	126,39	461,58	77,01
p (Манн-Уитни)	0,045			

Как следует из данных таблицы 21, площадь плаценты женщин контрольной группы была достоверно выше площади плацент матерей, беременность которых осложнена фетоплацентарной недостаточностью, что иллюстрировано рисунком 2.17.

Анализ корреляционных связей между площадью плаценты и данными физического развития ребенка показал наличие прямой корреляции данных показателей. Полученные показатели представлены в таблице 22.

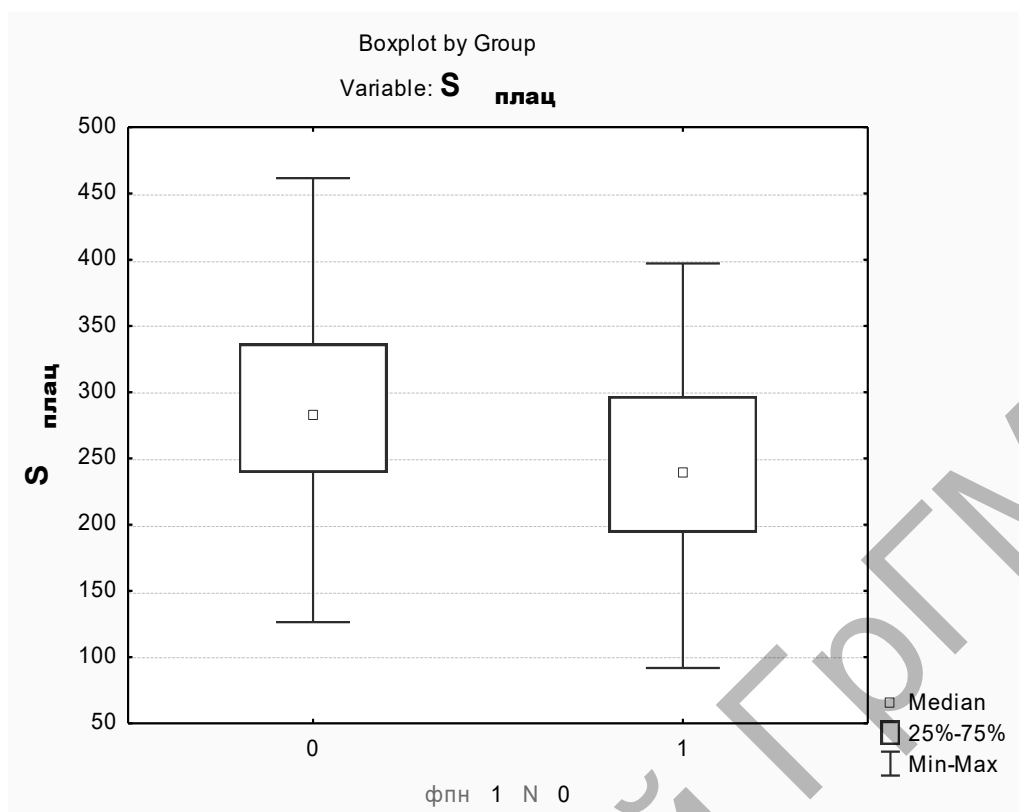


Рисунок 2.17. – Площадь плаценты женщин контрольной группы и матерей, беременность которых осложнена фетоплацентарной недостаточностью

Таблица 22. – Показатели корреляции площади плаценты с физическим развитием новорожденных

Показатель	Spearman R	p-level
S плац & Масса тела ребенка, г	0,301792	0,011731
S плац & Длина тела, см	0,446034	0,000122
S плац & Окружность головы, см	0,476300	0,000035
S плац & Окружность груди, см	0,484558	0,000025

Выявлена прямая корреляция площади плаценты и всех показателей физического развития детей – массы тела, длины тела, окружности головы и груди.

Корреляционный анализ площади плаценты и показателей гемограммы ребенка не выявил никакой зависимости между этими показателями. Полученные показатели представлены в таблице 23.

Таблица 23. – Показатели корреляции площади плаценты и гемограммы ребенка

Показатель	Spearman R	p-level
S плац & лейкоциты	0,006235	0,960374
S плац & эритроциты	0,045829	0,712676
S плац & Hb	0,072987	0,557229
S плац & Ht	0,055526	0,655389
S плац & Plt	0,173262	0,160869
S плац & MCV	-0,024414	0,844526
S плац & MCH	-0,069516	0,576172
S плац & MCHC	-0,094666	0,449605

2. Масса плаценты

Анализ массы плацент у женщин, беременность которых была осложнена фетоплацентарной недостаточностью, показал, что их плаценты имеют достоверно меньшую массу по сравнению с массой плацент женщин группы контроля (таблица 24, рисунок 2.18).

Таблица 24. – Масса плацент женщин

Группа	mean	min	max	SD
Фетоплацентарная недостаточность	521,0714	250,0000	820,0000	139,4523
Контроль	634,3590	480,0000	900,0000	103,6897
p (Манн-Уитни)	0,000182			

В таблице 25 представлены корреляция показателей массы плацент и данных физического развития детей.

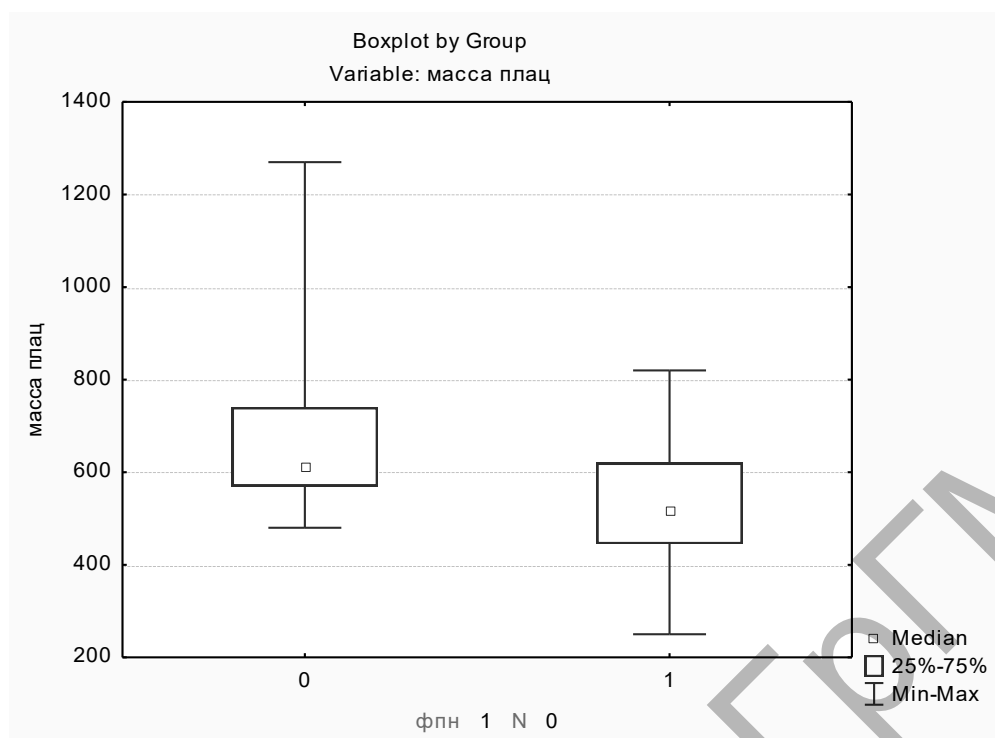


Рисунок 2.18. – Масса плацент женщин контрольной группы и матерей, беременность которых осложнена фетоплацентарной недостаточностью

Таблица 25. – Корреляция показателей массы плацент и данных физического развития детей

Показатель	Spearman R	p-level
Масса плац & Масса ребенка, г	0,498033	0,000013
Масса плац & Длина ребенка, см	0,679311	
Масса плац & Окружность головы, см	0,665458	0,00000000044
Масса плац & Окружность груди, см	0,616618	000000018

Как следует из приведенной таблицы, масса плаценты коррелирует с данными физического развития детей: чем ниже масса плаценты, тем ниже показатели физического развития.

3. Анализ длины и особенностей прикрепления пуповины

Тест Манна-Уитни показал достоверные различия в длине пуповины у пациентов контрольной и опытной группами. Результаты представлены в таблице 26.

Таблица 26. – Анализ длины пуповины плода

Группа	mean	min	max	SD
Фетоплацентарная недостаточность	62,72	53	78	4,817
Контроль	59	37	78	8,869
p (Манн-Уитни)	0,0228			

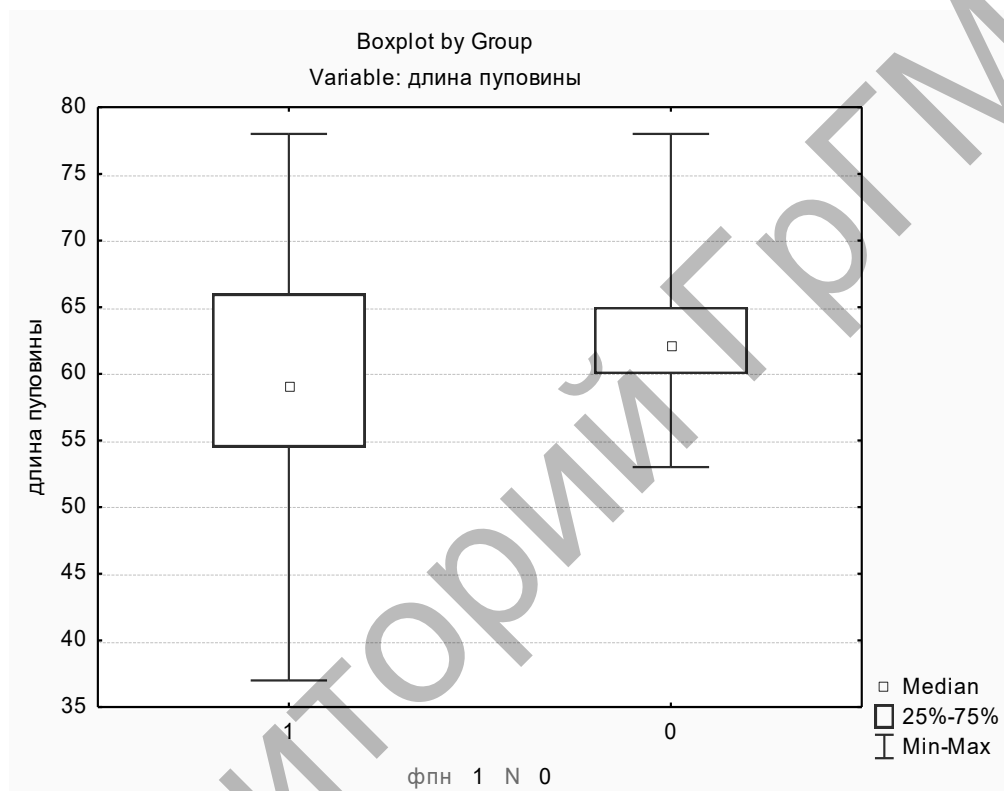


Рисунок 2.19. – Длина пуповины плода женщин контрольной группы и матерей, беременность которых осложнена фетоплацентарной недостаточностью

Анализ корреляционных связей длины пуповины с данными физического развития ребенка и массы плаценты выявил прямую корреляционную связь между данными показателями (таблица 27).

При проведении корреляционного анализа длины пуповины с показателями клеток красной крови выявлена тенденция к прямой зависимости показателей клеток красной крови – эритроцитов, гемоглобина, гематокрита (таблица 28).

Таблица 27. – Корреляционные связи длины пуповины с данными физического развития ребенка

Показатель	Spearman R	p-level
Длина пуповины & Масса плаценты, г	0,384982	0,000916
Длина пуповины & Масса тела ребенка, г	0,326408	0,006596
Длина пуповины & Длина тела ребенка, см	0,358105	0,002714
Длина пуповины & Окружность головы, см	0,337314	0,004909
Длина пуповины & Окружность груди, см	0,307881	0,010645

Таблица 28. – Корреляция показателей клеток красной крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит) и длины пуповины

Показатель	Spearman R	p-level
Длина пуповины & эритроциты	0,241467	0,05000
Длина пуповины & Hb	0,218201	0,078394
Длина пуповины & Ht	0,214821	0,083246

Оболочечное и краевое прикрепление пуповины у матерей, беременность которых была осложнена фетоплацентарной недостаточностью, встречалось достоверно чаще, чем у женщин группы контроля.

2.2.8 Микроскопическое исследование плаценты

Гистологические изменения, выявленные при микроскопическом исследовании, были разделены на четыре группы основных процессов:

1. Дистрофические: характеризовались нарушением созревания ворсинчатого хориона с преобладанием хаотично расположенных незрелых терминальных и промежуточных ворсин. Стенки сосудов ворсин утолщены, просветы узкие, спавшиеся, отмечалась пролиферация эндотелия, ворсины были отечны (рисунок 2.20).

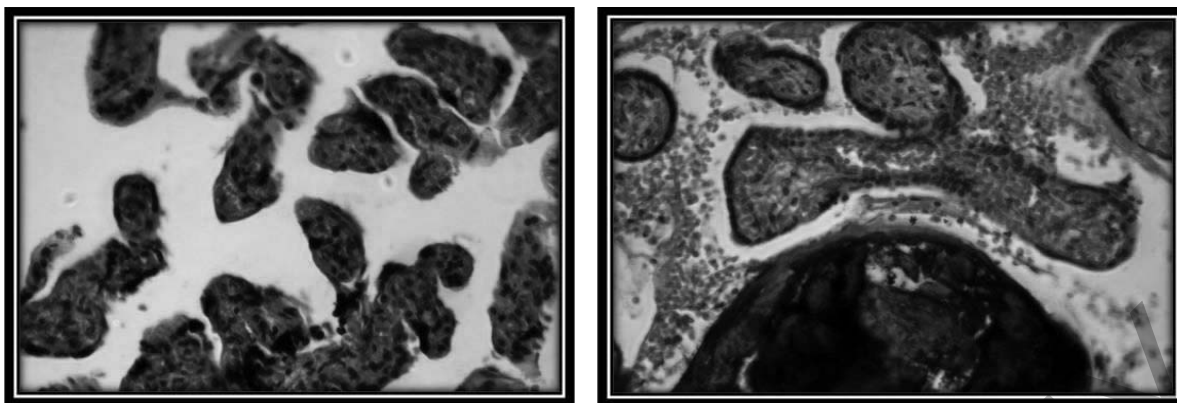


Рисунок 2.20. – Дистрофические изменения плаценты при гистологическом исследовании

2. Дисциркуляторные: данные изменения возникают вследствие нарушения гемодинамики, то есть нарушения материнского кровообращения. В результате изменений в спиральных артериях происходит резко выраженное расширение и кровенаполнение капилляров концевых ворсин, они перерастягиваются и разрываются. В межворсинчатом пространстве – кровоизлияния, геморрагические инфаркты, микрогематомы, склонные к слиянию и последующему увеличению (рисунок 2.21).

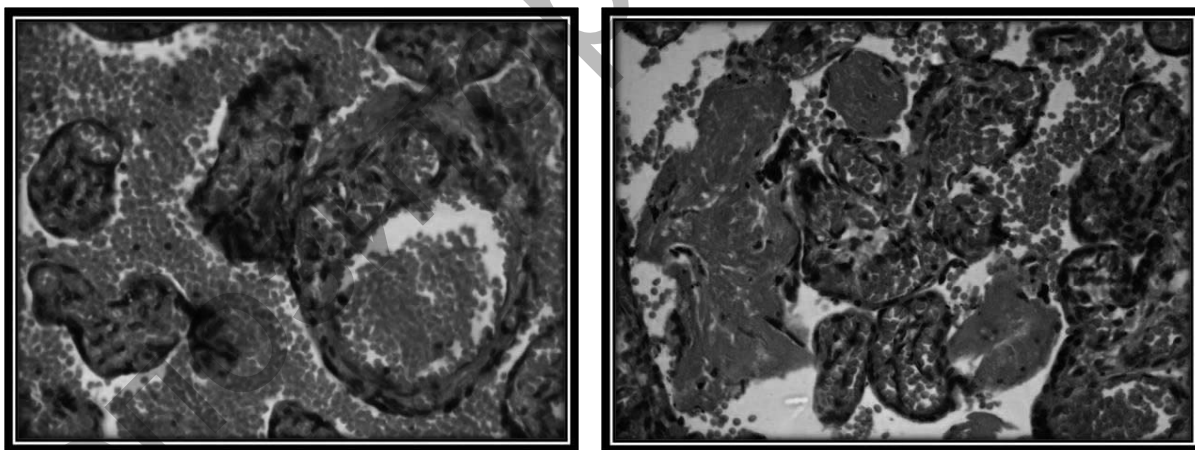


Рисунок 2.21. – Дисциркуляторные изменения плаценты при гистологическом исследовании

3. Проллиферативные: наблюдается интенсивная пролиферация синцитиотрофобласта с образованием многочисленных синцитиальных узелков. Синцитиотрофобласт истончается и формируется множество «голых» ворсин (рисунок 2.22).

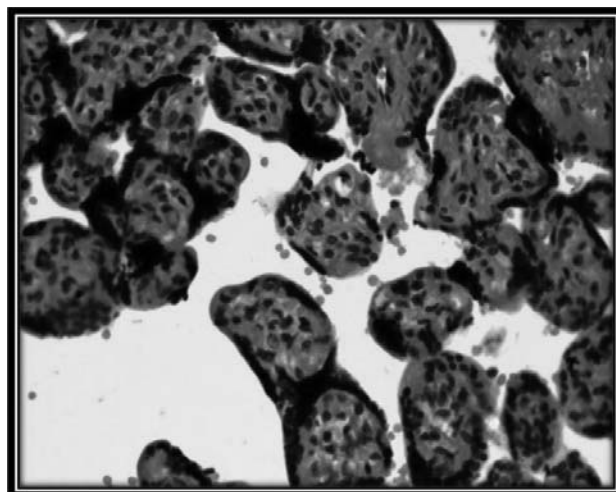


Рисунок 2.22. – Проллиферативные изменения плаценты при гистологическом исследовании

4. Склеротические: в ворсинах периваскулярное разрастание соединительной ткани и облитерация просвета сосудов, разрастание незрелых промежуточных ворсин с рыхлой стромой, единичными стромальными канальцами (рисунок 2.23).

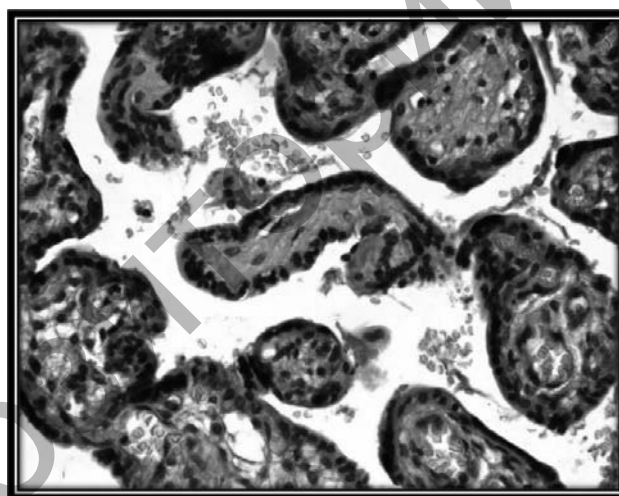


Рисунок 2.23. – Склеротические изменения плаценты при гистологическом исследовании

Результаты гистологического исследования плацент представлены в таблице 29.

Расстройства кровообращения в плаценте (инфаркты, кровоизлияния в интервиллезное пространство, острое полнокровие ворсин) в 2-3 раза чаще отмечались у женщин с синдромом фетоплацентарной недостаточности в сравнении с контрольной группой.

В 3 раза чаще у рожениц с фетоплацентарной недостаточностью, по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности, выявлялись ангиоматоз ворсин (9%), фиброз стромы ворсин (33%), кальциноз ворсин (14%).

Таблица 29. – Гистологическое исследование плацент

Морфологическая характеристика последа	Фетоплацентарная недостаточность (n=30)	Роженицы с физиологически протекающей беременностью (n=30)
Дистрофические нарушения	54%	14%
Кальциноз стромы	14%	9%
Нарушение созревания ворсинчатого хориона	21%	0%
Кровоизлияние в интервил-лезное пространство (гематомы)	18%	0
Инфаркт	9%	0
Выпадение фибриноида	57%	27%
Маловаскуляризованные ворсины	27%	14%
Ангиоматоз ворсин	9%	0
Образование синцитиальных узелков	38%	14%

При гистологическом исследовании плацент установлено, что дистрофические нарушения встречались почти в 4 раза чаще в плацентах матерей с фетоплацентарной недостаточностью (54% и 14%).

Нарушение созревания ворсинчатого хориона имело место в 21% случаев, кровоизлияние в межворсинчатое пространство – 18%, более чем в 2 раза чаще наблюдалось выпадение фибриноида (57% и 27% соответственно), мало васкуляризованные ворсины встречались также в 2 раза чаще в плацентах женщин с фетоплацентарной недостаточностью (27% и 14% соответственно).

2.2.9 Морфометрическое исследование плацент

Всего было оцифровано 640 гистологических срезов, сделано около 3900 микрофотографий (около 5 с каждого среза).

Микрофотографии были использованы для цифровой морфометрии. Морфометрия выполнялась при помощи следующего программного обеспечения: фоторедактор Adobe Photoshop CS5.1, морфометрические программы photom 131, mashacv.

Первым этапом оценки микрофотографий явилась автокоррекция уровней и контраста изображений в фоторедакторе Adobe Photoshop CS5.1 – автокоррекции были подвергнуты все микрофотографии.

Затем определялись следующие количественные характеристики:

- сосудисто-стромальное соотношение;
- удельная площадь интервиллезного пространства (S_i);
- удельная площадь фиброзной ткани в жизнеспособных ворсинах (S_f).

Площадь интервиллезного пространства определялась следующим образом: в среде морфометрической программы photom131 выполнялась обводка вручную контуров жизнеспособных ворсин, фибриновых полей и некротизированных ворсин, а затем по соответствующей команде программа автоматически подсчитывала удельную площадь ворсин, которая вычиталась из 100%. Полученный показатель фиксировался как S_i (рисунок 2.24).

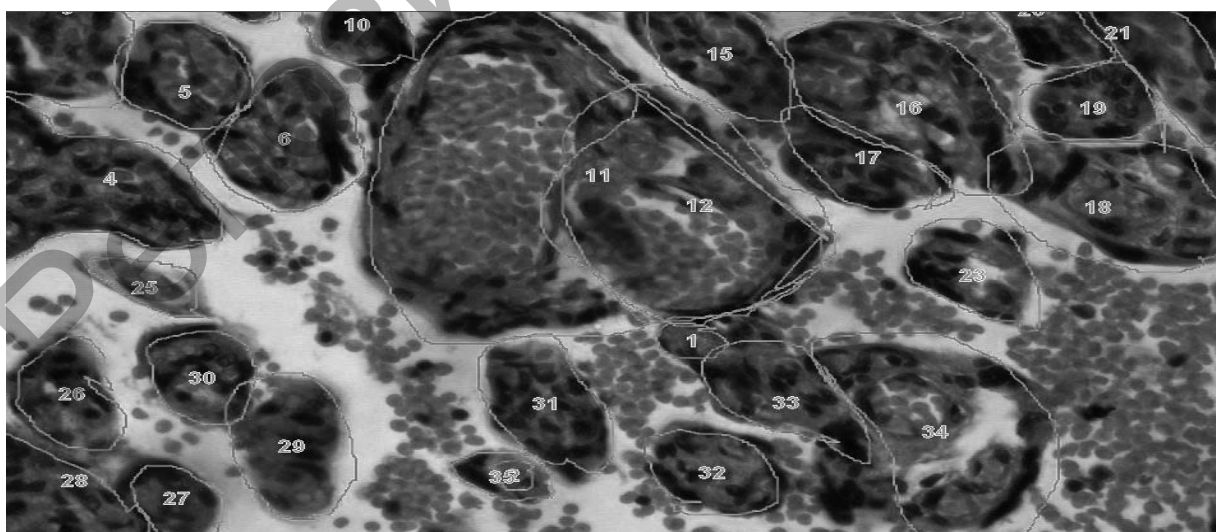


Рисунок 2.24. – Определение площади интервиллезного пространства плаценты

Для определения сосудисто-стромального соотношения также использовалась программа photom131. Сперва обводились контуры ворсин с определением их абсолютной площади в пикселях, затем выполнялся сброс обводки и выполнялась обводка контуров капилляров ворсин. Полученная абсолютная площадь капилляров ворсин в пикселях делилась на абсолютную площадь ворсин. Полученное число умножалось на 100 и округлялась до сотых. Конечное значение в процентах фиксировалось как сосудисто-стромальное соотношение.

Удельная площадь фиброзной ткани ворсин определялась на препаратах, окрашенных по Ван-Гизону. В среде программы mashacv сперва была выполнена калибровка автоматизированного выбора цветных пикселей, соответствующих фиброзной ткани. Файл калибровки был сохранен и использован для измерения площади красных пикселей во всех микропрепаратах. В тех же препаратах было выполнено измерение абсолютной площади жизнеспособных ворсин в программе photom131 по описанному ранее алгоритму, после чего абсолютная площадь фиброзной ткани делилась на абсолютную площадь ворсин и умножалась на 100 с последующим округлением до сотых долей. Полученный показатель фиксировался как $S_f = S_{fabc} / S_{vabc}$, где S_{fabc} – абсолютная площадь фиброзной ткани; S_{vabc} – абсолютная площадь ворсин.

Результаты морфометрического исследования плацент представлены в таблице 30.

Таблица 30. – Морфометрическое исследование плацент

Группа	Сосудисто-стромальное соотношение		S_i		S_f	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Фетоплацентарная недостаточность	26,08	13,12	49,64	10,16	16,8	13,23
Контроль	32,74	13,27	49,84	8,35	12,78	10,75
p (Манн-Уитни)	0,039		0,84		0,2	

Как следует из данных таблицы 30, не найдено достоверных различий в показателях S_i плацент обеих групп наблюдения.

S_i влияет на объем омывающей ворсины кровью, и снижение данного показателя возможно за счет выпадения фибриноида, кровоизлияний, кальцинатов, что может приводить к нарушению обмена между матерью и плодом.

S_f показывает удельную площадь фиброзной ткани в жизнеспособных ворсинах. Увеличение площади фиброзной ткани может приводить к «замуровыванию» капилляров ворсин, снижению площади капиллярных просветов, что вызывает нарушение диффузии кислорода и питательных веществ. S_f является количественной мерой такой описательной морфологической характеристики, как «фиброзно-склеротические изменения ворсин». В нашем исследовании не найдено достоверных различий в показателях S_f между исследуемыми группами.

При сравнении данных количественной морфометрии плацент матерей с фетоплацентарной недостаточностью и группы контроля были обнаружены достоверные различия в показателях сосудисто-стромального соотношения. В плацентах матерей с фетоплацентарной недостаточностью сосудисто-стромальное соотношение достоверно ниже аналогичного показателя плацент женщин контрольной группы (рисунок 2.25).

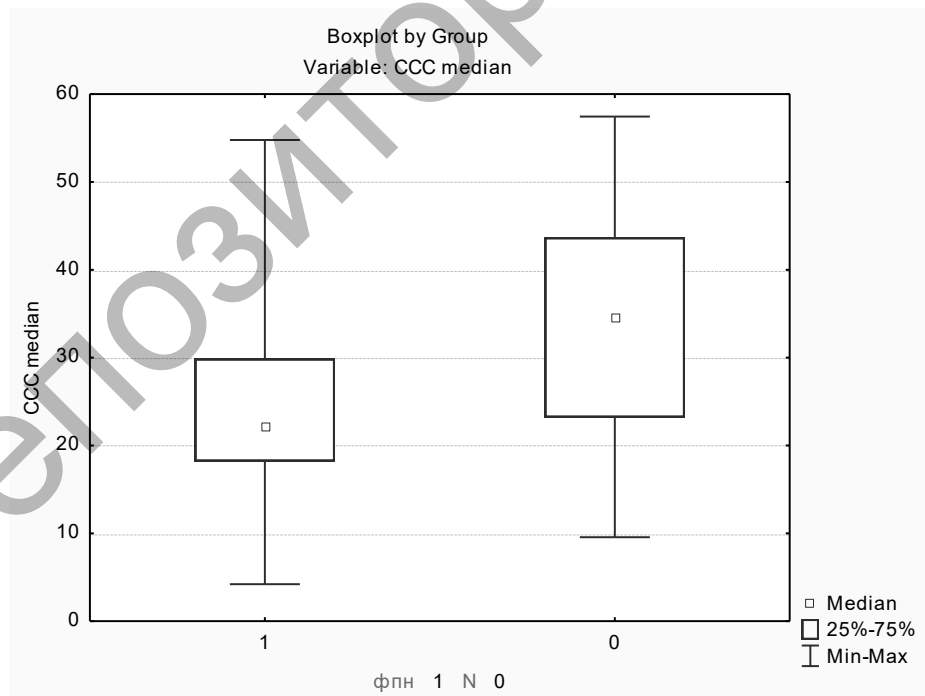


Рисунок 2.25. – Сосудисто-стромальное соотношение плацент матерей с фетоплацентарной недостаточностью и группы контроля

Сосудисто-стромальное соотношение отражает площадь капиллярного русла ворсин плаценты, при снижении данного показателя нарушается плодово-плацентарная гемодинамика с последующим нарушением всех видов обмена через плаценту.

Все виды патологических процессов, определяемых в плацентарной ткани при гистологическом исследовании, расстройства кровообращения встречались чаще у женщин с синдромом фетоплацентарной недостаточности. В то же время эти описательные признаки не могут служить достоверным критерием диагностики фетоплацентарной недостаточности, поскольку встречаются и в плацентах женщин с физиологическим течением беременности, а некоторые из них могут отражать так называемое «физиологическое старение плаценты».

В плацентах, полученных от женщин с фетоплацентарной недостаточностью, сосудисто-стромальное соотношение достоверно ниже, чем в плацентах контрольной группы, тогда как для удельной площади интервиллезного пространства и удельной площади фиброзной ткани таких различий не найдено. Таким образом, сосудисто-стромальное соотношение представляется наиболее ценным и информативным морфометрическим показателем для морфологической диагностики фетоплацентарной недостаточности. Сосудисто-стромальное соотношение отражает площадь капиллярного русла плаценты, при снижении которого нарушается плодово-плацентарная гемодинамика с последующим нарушением всех видов обмена через плаценту, следствием чего является нарушение ранней неонатальной адаптации новорожденного.

Корреляционный тест Спирмена между сосудисто-стромальным соотношением и данными физического развития ребенка продемонстрировал наличие тенденции к прямой корреляции между сосудисто-стромальным соотношением и окружностями головы и груди ребенка (таблица 31).

Выявлена прямая корреляция между площадью интервиллезного пространства и средним содержанием гемоглобина в эритроците ($R=0,289419$, $p=0,020362$), а также тенденция к прямой корреляции между данным показателем и средним объемом эритроцита ($R=0,242012$, $p=0,054019$) новорожденного.

Таблица 31. – Критерии корреляционного анализа между сосудисто-стромальным соотношением и физическим развитием ребенка

Показатель	Spearman R	p-level
ССС & Масса тела ребенка, г	0,112327	0,369209
ССС & Длина тела ребенка, см	0,095861	0,443875
ССС & Окружность головы, см	0,235773	0,056677
ССС & Окружность груди, см	0,230065	0,063118

Выявлена тенденция к обратной корреляции между площадью фиброзной ткани жизнеспособных ворсин и уровнем гемоглобина в периферической крови новорожденного ($R=-0,281587$, $p=0,063473$) и к прямой корреляции со средним объемом эритроцита ($R=0,334050$, $p=0,053502$).

2.2.10 Взаимосвязь ранней адаптации новорожденных и морфологического состояния плаценты

В результате воздействия повреждающих факторов и реализации патогенетических механизмов, приводящих к фетоплацентарной недостаточности, закономерно развивается гипоксия плода и нарушение состояния здоровья новорожденных. Так, в группе наблюдаемых пациентов отклонения в состоянии здоровья детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью имело место у 78,6% новорожденных, в то время как у новорожденных от матерей без фетоплацентарной недостаточности нарушения состояния здоровья отмечались у 27,5% новорожденных.

Главными причинами нарушениям состояния здоровья были церебральная патология и внутриутробная инфекция. Подобные нарушения в группе контроля отмечены у 22,5% детей, а в опытной группе – у 64,9%.

При анализе морфологических нарушений в плаценте и церебрального статуса новорожденных выявлено достоверное снижение площади плаценты детей с нарушением церебрального статуса по сравнению с площадью плаценты детей группы контроля (тест Манна-Уитни, $p=0,018$) (рисунок 2.26).

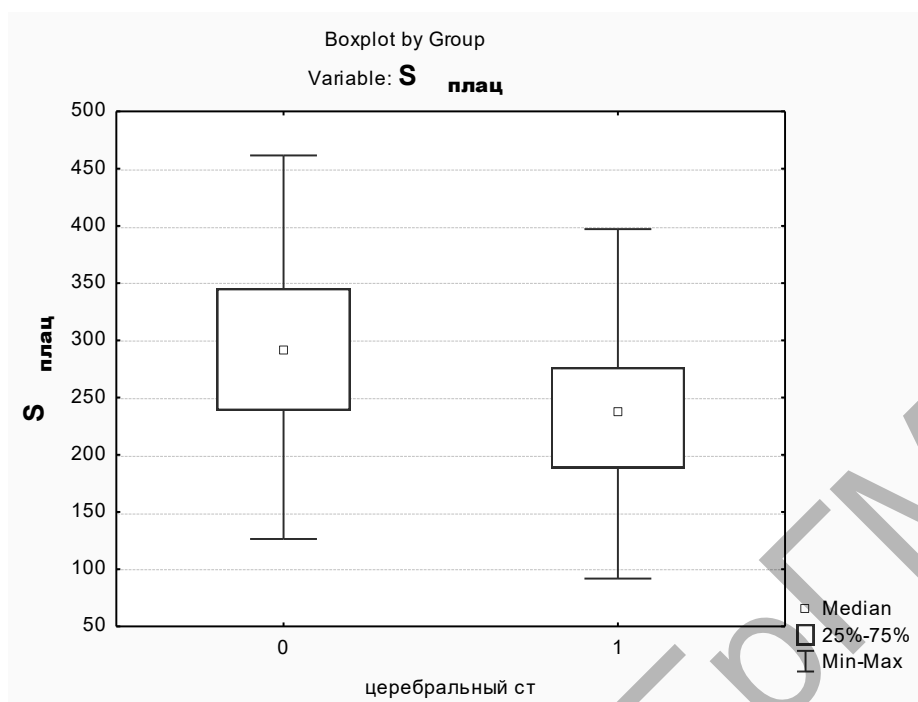


Рисунок 2.26. – Площадь плаценты детей с нарушением церебрального статуса в сравнении с площадью плаценты детей контрольной группы

Анализ связи массы плаценты с наличием церебральной и/или инфекционной патологии новорожденных показал, что у детей с данной патологией масса плаценты достоверно ниже (тест Манна-Уитни, $p=0,018$) (рисунок 2.27).

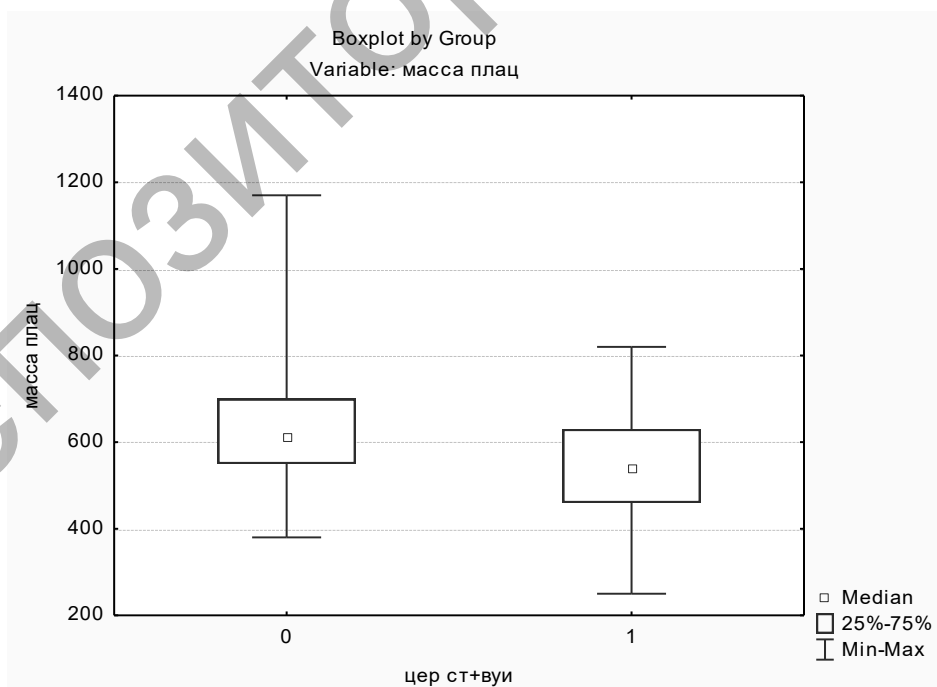


Рисунок 2.27. – Масса плаценты у новорожденных с наличием церебральной и/или инфекционной патологии в сравнении с контрольной группой новорожденных

При анализе физического развития наблюдаемых новорожденных выявлено достоверное снижение всех показателей физического развития детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью (таблица 32, рисунки 2.28-2.30).

Таблица 32. – Физическое развитие детей обследуемых групп

Показатель	Дети контрольной группы				Дети от матерей с фетоплацентарной недостаточностью				p
	mean	min	max	SD	mean	min	max	SD	
Масса тела ребенка, г	3473,8	1900,0	4200,0	476,1	2796,7	1350,0	3950,0	645,6	0,000045
Длина тела ребенка, см	52,7	45,0	57,0	2,6	48,8	35,0	58,0	4,75	0,000004
Окружность головы, см	34,5	30,0	37,0	1,4	32,9	28,0	37,0	2,3	0,00049
Окружность груди, см	33,6	28,0	37,0	1,8	31,5	27,0	37,0	2,5	0,000022

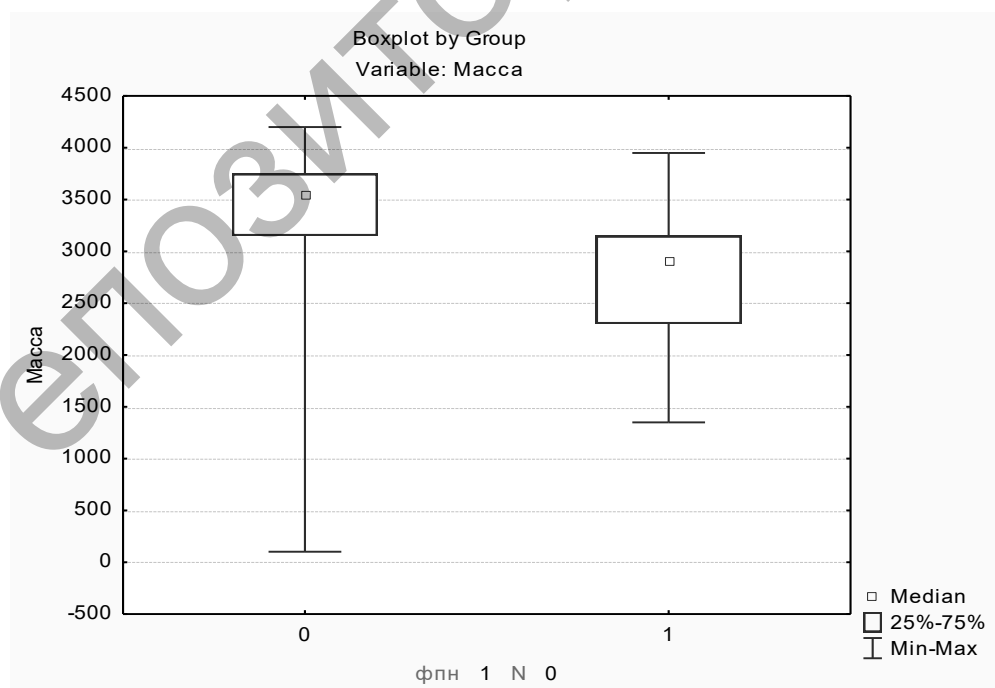


Рисунок 2.28. – Масса тела у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью и контрольной группы

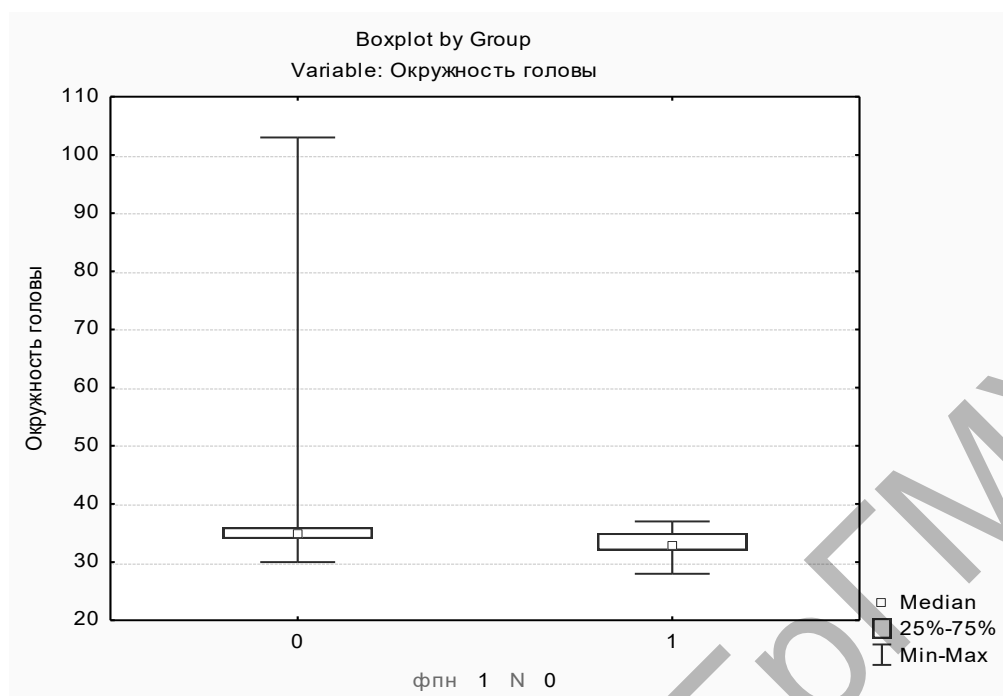


Рисунок 2.29. – Окружность головы у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью и контрольной группы

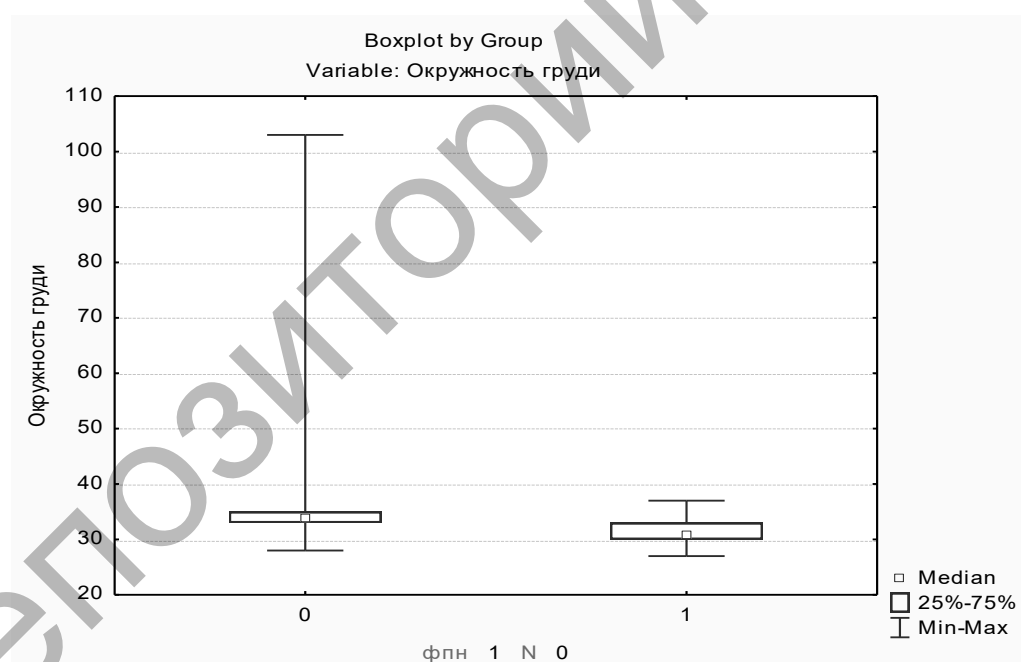


Рисунок 2.30. – Окружность груди у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью и контрольной группы

Нами не выявлено достоверных различий в физическом развитии детей матерей с компенсированной формой фетоплацентарной недостаточности и матерей группы контроля (тест Манна-Уитни, во всех случаях $p > 0,05$). Однако имелись достоверные

различия в показателях физического развития новорожденных от матерей с компенсированными и субкомпенсированными формами фетоплацентарной недостаточности (тест Манна-Уитни, во всех случаях $p < 0,05$) (рисунки 2.31-2.34).

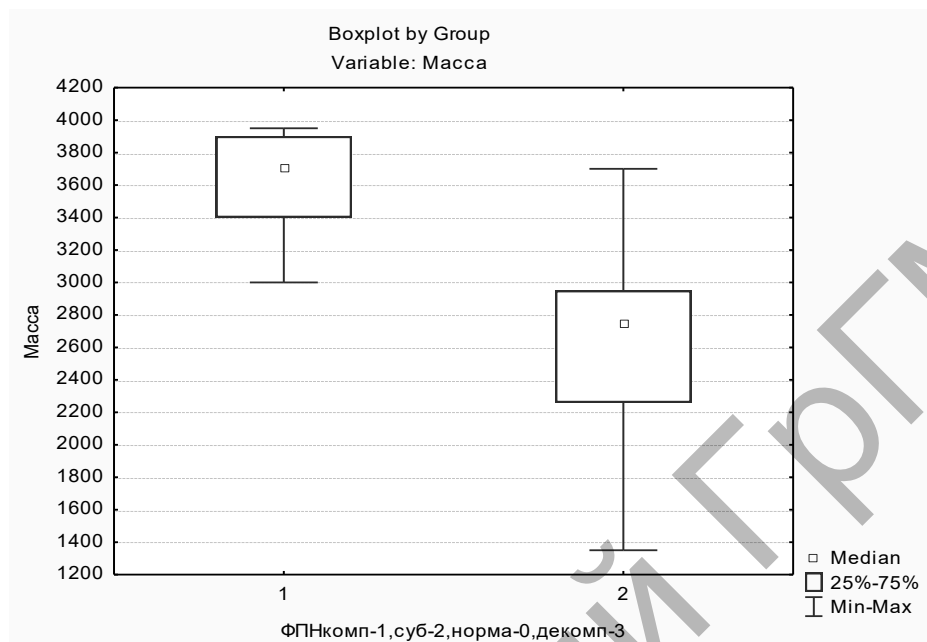


Рисунок 2.31. – Показатели массы тела новорожденных от матерей с компенсированными и субкомпенсированными формами фетоплацентарной недостаточности

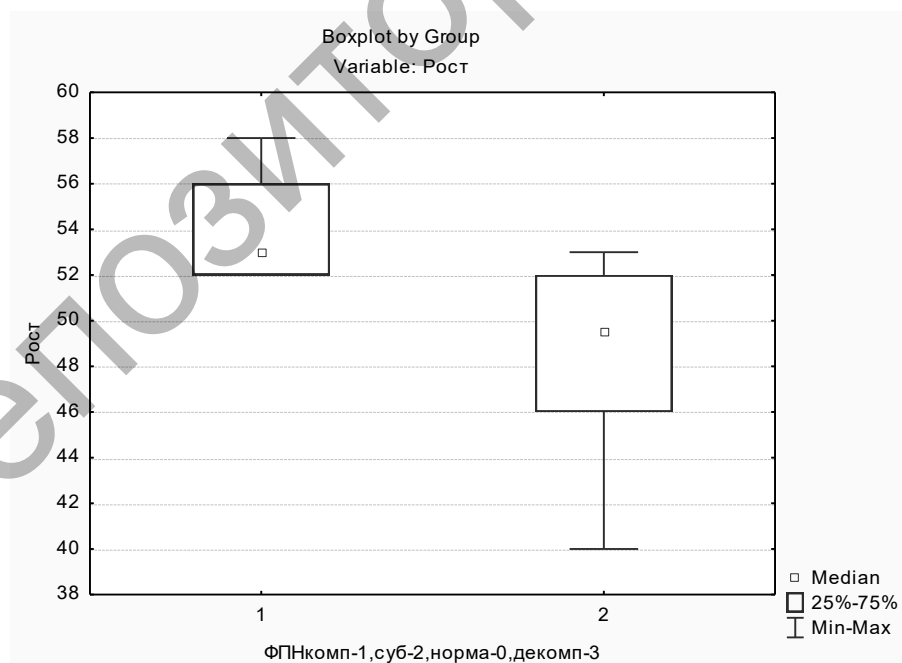


Рисунок 2.32. – Показатели роста новорожденных от матерей с компенсированными и субкомпенсированными формами фетоплацентарной недостаточности

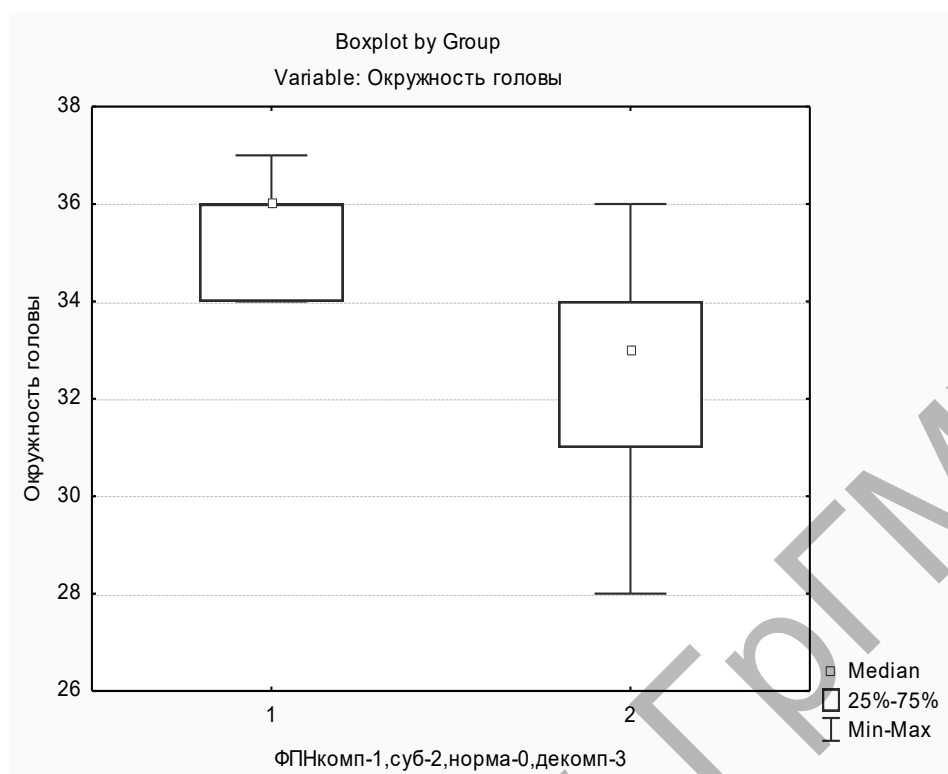


Рисунок 2.33. – Показатели окружности головы новорожденных от матерей с компенсированными и субкомпенсированными формами фетоплацентарной недостаточности

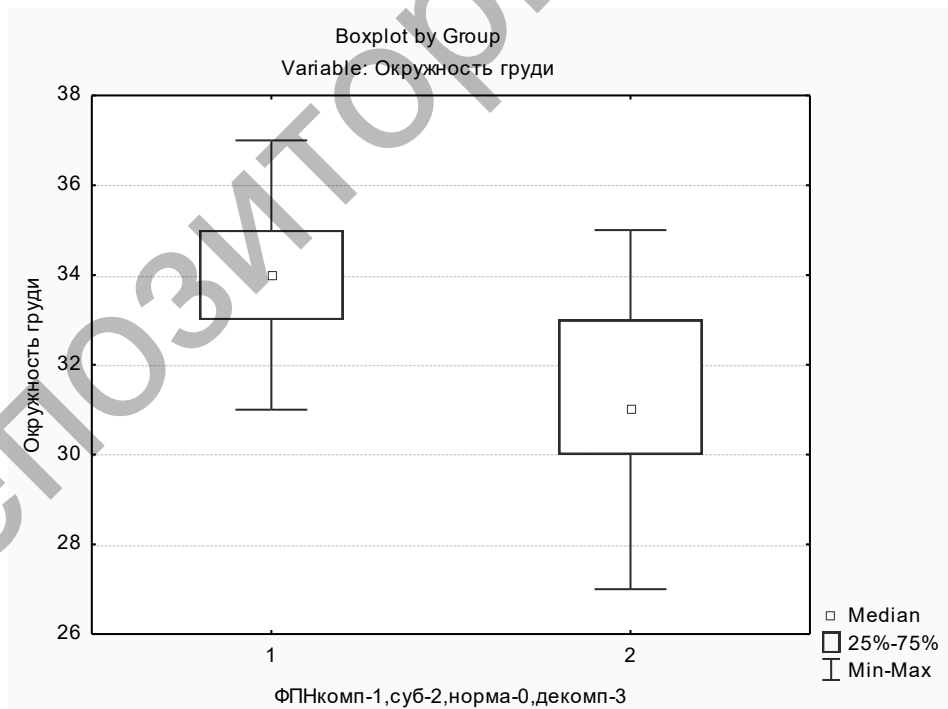


Рисунок 2.34. – Показатели окружности груди новорожденных от матерей с компенсированными и субкомпенсированными формами фетоплацентарной недостаточности

Анализ клинического состояния новорожденных показал, что течение раннего неонатального периода у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью характеризовалось нарушением процессов адаптации: отмечались более выраженная потеря в массе тела и более медленное ее восстановление ($p < 0,05$), более позднее отпадение пуповинного остатка. У 62% новорожденных наблюдались неврологические нарушения в виде синдромов нервно-рефлекторной возбудимости или угнетения центральной нервной системы, которые были стойкими и у ряда детей имели тенденцию к нарастанию, несмотря на проводимую симптоматическую терапию. При нейросонографии у 52% детей выявлено повышение эхогенности перивентрикулярных зон. У каждого третьего ребенка отмечалось нарушение функции ЖКТ (срыгивание, вздутие живота). Все дети контрольной группы родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по Апгар 8/9 баллов. Ранний неонатальный период протекал без осложнений, пациенты выписаны домой на 5-6 сутки.

Таким образом, выявлена тесная связь между состоянием здоровья женщины во время беременности и родов, морфологическим строением ее плаценты и состоянием здоровья новорожденных в раннем неонатальном периоде, что подтверждает необходимость оздоровления женщины перед планированием беременности.

Здоровье плода зависит не только от генетической программы его развития, но и от структурной полноценности плаценты и нормального функционирования системы «мать – плацента – плод». Нарушения в этой системе – основные причины осложненного течения беременности, родов и ранней неонатальной адаптации. Плацентарная недостаточность осложняет до 60% беременностей, является универсальной реакцией фетоплацентарного комплекса на различные неблагоприятные воздействия [35].

В плацентах, полученных от женщин с фетоплацентарной недостаточностью, сосудисто-стромальное соотношение достоверно ниже, чем в плацентах контрольной группы, тогда как для удельной площади интервиллезного пространства и удельной площади фиброзной ткани таких различий не найдено. Таким образом, сосудисто-стромальное соотношения представляется наиболее ценным и информативным морфометрическим показателем для

морфологической диагностики фетоплацентарной недостаточности. Данное соотношение отражает площадь капиллярного русла плаценты, при снижении которого нарушается плодово-плацентарная гемодинамика с последующим нарушением всех видов обмена через плаценту, следствием чего является нарушение ранней неонатальной адаптации новорожденного.

2.2.11 Оценка эндотелийзависимой вазодилатации, вызванной ацетилхолином, на изолированных кольцах пупочной артерии здоровых детей

Нами проведена оценка функционального состояния эндотелия пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью.

Исследования выполнены на изолированных пупочных артериях 21 ребенка женщин с фетоплацентарной недостаточностью и 10 детей здоровых женщин в соответствии с описанной в литературе методикой [39]. Для исследования использовались пуповины, полученные после родов за 2-3 часа до эксперимента. Артерии изолировались, разрезались на кольца длиной 2-3 мм. Кольца пупочной артерии подвешивались в термостатируемых при температуре 37 °С стеклянных камерах, содержащих 5 мл раствора Кребса – Ханзелайта, оксигенированного смесью 95% O₂ и 5% CO₂. Кольца были соединены с датчиками изометрического растяжения (Harvard Apparatus, США). Растяжение колец постепенно увеличивалось до величины 4 г в экспериментах, после чего кольца оставлялись для стабилизации на 1 час.

После периода стабилизации добивались максимального сокращения колец с помощью калия хлорида (60-120 мМ). После отмывания и стабилизации колец получали) сокращения агонистом тромбоксановых рецепторов U-44069 (10⁻⁸ М – 10⁻⁷ М), который известен как сильный вазоконстриктор [35]. После достижения стабильного плато сокращения оценивали состояние эндотелия с помощью ацетилхолина, который добавляли в перфузионный раствор в возрастающих концентрациях (10⁻⁸ – 10⁻⁵ М).

Полученные результаты выражались как медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й – 75-й процентиль) – (25%; 75%).

Калия хлорид (6×10^{-3} М) вызывал сокращение изолированных колец пупочных артерий, сила которого составила 0,19 (0,14; 0,48) г у детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью и 0,17 (0,12; 0,37) у детей здоровых женщин ($p > 0,05$).

Агонист тромбоксановых рецепторов U-44069 также вызвал вазоконстрикторный эффект, существенно не отличавшийся в контрольных артериях и артериях с фетоплацентарной недостаточностью (таблица 33).

Таблица 33. – Сокращение колец пупочных артерий, вызванное U-44069 (г) – Ме (25%; 75%)

Концентрация U-44069 (М)	Контроль	Фетоплацентарная недостаточность
10^{-8}	0,08 (0,02;0,20)	0,11 (0,03;0,15)
10^{-7}	0,44 (0,35;0,99)	0,54 (0,47; 1,06)

Ацетилхолин на фоне сокращения под воздействием U-44069 вызвал дальнейшую вазоконстрикцию на кольцах пупочных артерий с фетоплацентарной недостаточностью и в то же время способствовал расслаблению колец у пациенток контрольной группы (таблица 34).

Таблица 34. – Изменение тонуса колец пупочных артерий, вызванное ацетилхолином (г) – Ме (25%;75%)

Концентрация ацетилхолина (М)	Контроль	Фетоплацентарная недостаточность
10^{-6}	-36,8 (-45,5;-29,0)	0,04 (0,02;0,09)
10^{-5}	-64,2 (-79,6;-53,8)	0,07 (0,04;0,21)

Полученные данные позволяют нам сделать следующий вывод: в изолированных кольцах пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью сохранены вазоконстрикторные реакции и в то же время отсутствует эндотелийзависимая вазодилатация, вызванная ацетилхолином.

2.2.12 Изучение особенностей мозговых структур желудочковой системы центральной нервной системы и показателей церебральной гемодинамики с помощью цифровой нейросонографии и доплерографии у новорожденных, родившихся у матерей с компенсированной и субкомпенсированной формами фетоплацентарной недостаточности

Проблема перинатальных повреждений головного мозга особенно актуальна в связи с высоким удельным весом этой патологии в структуре неврологической заболеваемости у детей. Преимущества ультразвуковых методов в обследовании мозга у детей первого года жизни очевидны. Неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, возможность динамического исследования ставят эхографию в число основных диагностических методов в перинатальной неврологии. Современные ультразвуковые методы позволяют оценивать не только структуры мозга, но и состояния мозгового кровотока.

Проведено изучение особенностей мозговых структур желудочковой системы центральной нервной системы и показателей церебральной гемодинамики с помощью цифровой нейросонографии и доплерографии у новорожденных, родившихся от матерей с компенсированной и субкомпенсированной формами фетоплацентарной недостаточности.

Основную группу составили 115 новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию и родившихся от матерей с фетоплацентарной недостаточностью (48% мальчиков и 52% девочек). Из них 90 новорожденных от матерей с компенсированной формой фетоплацентарной недостаточности (1-я группа) и 25 новорожденных от матерей с субкомпенсированной формой фетоплацентарной недостаточности (2-я группа). Контрольную группу составили 35 здоровых новорожденных (44% мальчиков и 56% девочек).

Все дети на момент обследования были в удовлетворительном состоянии и имели нормальное физическое развитие: средняя масса тела – $3450 \pm 32,0$ г, длина тела – $52 \pm 2,0$ см, окружность головы – $35,4 \pm 0,6$ см. Специальное обследование проводилось на 3-5-й день жизни и включало в себя нейросонографическое и доплерометрическое исследование средних, передних мозговых артерий и вены Галена. При анализе доплеровской кривой оценивались максимальная систолическая и конечно-диастолическая

скорость кровотока, систоло-диастолическое соотношение, пульсационный индекс и индекс резистентности.

В таблице 35 представлены показатели стандартного нейросонографического исследования новорожденного.

Таблица 35. – Показатели стандартного нейросонографического исследования новорожденного

Группа	Боковые желудочки (мм)					
	передние рога		тела		задние рога	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева
Конт- рольная	0,37±0,07	0,22±0,09	0,38±0,08	0,59±0,06	0,46±0,05	2,05±0,07
1-я	1,06±0,24*	1,25±0,4*	1,81±0,45*	2,10±0,5*	12,94±0,39*	8,26±0,45*
2-я	5,52±0,27*	5,71±0,25*	5,90±0,24*	6,06±0,28*	19,15±0,76*	20,45±0,86*

Примечание – * – достоверность с контрольной группой ($p < 0,05$).

Как следует из данных таблицы 35, имеет место статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение размеров передних рогов, задних рогов и тел боковых желудочков у новорожденных (67%) матерей с фетоплацентарной недостаточностью в сравнении с контрольной группой. Расширение передних рогов, задних рогов и тел боковых желудочков имело тенденцию к увеличению у детей от матерей с субкомпенсированной формой фетоплацентарной недостаточности в сравнении с детьми от матерей с компенсированной формой, однако разница не носила характер статистически значимой закономерности.

Ширина сосудистых сплетений и размеры III желудочка не имели статистически значимой разницы у пациентов основной группы и группы контроля соответственно ($p > 0,05$).

В таблице 36 представлены показатели доплерометрических исследований в средних мозговых артериях новорожденных.

В таблице 37 представлены показатели доплерометрических исследований в средних мозговых артериях новорожденных.

Результаты исследования показали, что при сравнении показателей максимальной систолической и конечно-диастолической

скорости у детей всех трех групп был зарегистрирован более интенсивный кровоток в правой средней мозговой артерии (ПСМА) (в 1-й группе – в 63% случаев, во 2-й – в 82% случаев, в контрольной группе – в 62%).

Таблица 36. – Показатели доплерометрических исследований в средних мозговых артериях

Группа	Средняя мозговая артерия			
	Vmax (см/сек)		Vmin (см/сек)	
	слева	справа	слева	справа
Контрольная	17,7±4,03	21,7±8,16	5,42±1,50	6,25±2,00
1-я	17,58±0,70	19,03±0,79	5,00±0,31	5,38±0,30
2-я	18,45±2,53	20,81±1,76	4,78±0,26	5,37±0,32

Таблица 37. – Показатели доплерометрических исследований в средних мозговых артериях

Группа	Средняя мозговая артерия					
	Ri		Pi		S/D	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева
Конт- роль- ная	0,64±0,02	0,66±0,01	1,10±0,05	1,10±0,06	3,14±0,28	3,01±0,23
1-я	0,73±0,06*	0,71±0,03*	1,27±0,06*	1,21±0,04*	3,68±0,17*	3,51±0,15*
2-я	0,76±0,02*	0,75±0,03*	1,34±0,09*	1,28±0,05*	3,69±0,46*	3,58±0,29*

Примечание – * – достоверность с контрольной группой ($p < 0,05$).

Выявлено статистически значимое повышение Ri, Pi и S/D в средних мозговых артериях у новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью в сравнении с контрольной группой. Изменение этих показателей имело тенденцию к повышению в зависимости от степени тяжести фетоплацентарной недостаточности, но статистически значимой закономерности не носило. Также установлено, что у детей трех групп эти показатели выше в левой средней мозговой артерии.

Показатели гемодинамики в передних мозговых артериях и в вене Галена не имели статистически значимой разницы.

Одним из методов выбора на современном этапе является нейросонография с доплерометрией мозговой гемодинамики новорожденных.

В бассейне средних мозговых артерий у новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью выявлено достоверное нарушение гемодинамики, прямо пропорциональное степени тяжести фетоплацентарной недостаточности.

Использование R_i , P_i и S/D как статистически значимых индексов по сравнению с абсолютными значениями скоростей кровотока предпочтительнее для оценки церебральной гемодинамики у новорожденных.

Повышение R_i , P_i , S/D у новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью зависит от массы тела младенцев, тяжести фетоплацентарной недостаточности, свидетельствует о вазоспазме в бассейне средних мозговых артерий и сопровождается клинически более тяжелым течением неонатального периода.

Нейросонография с доплерометрией мозгового кровотока позволяют на ранних этапах выявить нарушения церебральной гемодинамики у новорожденных, своевременно назначить корригирующую терапию, что даст возможность достигнуть ранней компенсации и предотвратить тяжелые неврологические нарушения.

2.2.13 Изучение напряжения сдвига на эндотелии у беременных из группы риска по фетоплацентарной недостаточности при приеме «Кокарнита» и при выполнении физических упражнений

С помощью ультразвука высокого разрешения проведено определение состояния эндотелия у 20 беременных II триместра беременности из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности (группа № 1). Возраст женщин от 20 до 38 лет (в среднем $29 \pm 1,5$ года). Беременным группы № 1 были назначены специальные физические упражнения. Группу № 2 составили 20 беременных II триместра беременности из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности в возрасте от 17 до 41 года (в среднем $28 \pm 1,7$ года), которым назначен был «Кокарнит». Женщинам группы № 3 (20 беременных II триместра беременности

из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности) в возрасте от 17 до 32 лет (в среднем $25 \pm 1,5$ года) был назначен «Кокарнит» и комплекс физических упражнений. Ни одна из обследованных не получала лекарственных препаратов в течение последних 2-х недель до начала исследования. Контрольную группу II триместра («Контроль») составили 20 беременных с 16 до 22 недель беременности из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности в возрасте от 23 до 34 лет (в среднем $27 \pm 1,5$ лет). Полученные результаты исследования представлены в таблице 38.

Таблица 38. – Скорость кровотока и чувствительность к напряжению сдвига на эндотелии плечевой артерии у беременных женщин

Группа	Число наблюдений, n	Исходный d ПА, см	Потоковая дилатация ПА, %	Исходная скорость см/сек	Изменение скорости на реактивную гиперемию, %	K
«Контроль»	20	$0,34 \pm 0,09$	$9,8 \pm 1,7$	$43,12 \pm 1,9$	$-4,0 \pm 3,6$	0,129
Группа № 1 II триместр (физические упражнения)	20	$0,36 \pm 0,01$	$11,3 \pm 3,7^*$	$45,12 \pm 2,4$	$-3,9 \pm 4,9$	$0,347^*$
Группа № 2 II триместр («Кокарнит»)	20	$0,32 \pm 0,01$	$13,6 \pm 4,1^*$	$47,10 \pm 3,5$	$2,9 \pm 7,6$	$0,209^*$
Группа № 3 II триместр («Кокарнит» и физические упражнения)	20	$0,40 \pm 0,02$	$6,4 \pm 2,9^*$	$45,23 \pm 2,8$	$0,7 \pm 5,7$	$2,006^{**}$

Примечание – * – достоверное отличие в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$); * – достоверное отличие в сравнении с контрольной группой, группой № 1 и группой № 2.

У пациентов группы № 1 средний показатель потоковой дилатации не имел достоверных отличий, а показатель средней чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига имел

статистически значимые отличия в сравнении с контрольной группой и составил $11,3 \pm 3,7\%$ и $0,347$. Средний показатель потоковой дилатации и средняя чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига в группе № 1 не имели достоверных отличий от аналогичных показателей в группе № 2. У пациентов группы № 2 средний показатель потоковой дилатации не имел достоверных отличий в сравнении с контрольной группой и составил $13,6 \pm 4,1\%$. Коэффициент средней чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига в группе № 2 составил от $-1,177$ до $0,209$, в среднем $0,209$, и этот показатель был выше и имел достоверное отличие от аналогичного показателя группы «Контроль». У пациентов группы № 3 средний показатель потоковой дилатации был одним из самых низких из всех групп наблюдения и имел статистически значимую разницу в сравнении с контрольной группой ($6,4 \pm 2,9\%$), что с учетом исходного максимального диаметра плечевой артерии может быть трактовано как изначально предельно имеющееся расширение плечевой артерии на фоне назначения «Кокарнита» и выполнения специальных физических упражнений. Средняя чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига в группе № 3 составила $2,006$ и имела достоверное отличие от аналогичных показателей в группе № 1, группе № 2 и в группе «Контроль».

2.2.14 Коррекция выявленных постгипоксических нарушений у новорожденных

Среди детей инвалидов $35-40\%$ – это инвалиды вследствие перинатальных поражений центральной нервной системы [48].

Современные статистические данные показывают, что у $20-50\%$ новорожденных, которые во внутриутробном периоде или во время родов имели системную гипоксию, развиваются морфофункциональные нарушения со стороны центральной нервной системы [9, 10].

Известно, что при гипоксии патологический процесс не ограничивается первичным очагом поражения, а имеет прогрессирующее течение, при котором количество поврежденных нейронов оказывается значительно больше первоначального, поэтому исход перинатальных повреждений становится очевидным лишь на 9-12-м месяце [9].

Степень риска развития инвалидизирующих осложнений у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью связана с нарушением разных функций центральной нервной системы, которые обусловлены внутрижелудочковым кровоизлиянием – 45%, внутрижелудочковым кровоизлиянием с дилатацией боковых желудочков – 45%, перивентрикулярной лейкомаляцией с перивентрикулярным кровоизлиянием – 78%, внутримозговым кровоизлиянием – 86% [19]. Актуальность проблемы диктует необходимость ранней диагностики поражений центральной нервной системы различного генеза у новорожденных и поиска новых современных методов лечения данной патологии.

Церебропротекторное действие препарата «Цераксон», являющегося природным соединением и содержащегося в организме, а также его участие в обновлении структуры нервной ткани и улучшении метаболизма головного мозга, возможность назначения в остром периоде повреждения послужили основанием для включения препарата в комплексную терапию новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы.

В исследовании принимали участие 74 недоношенных ребенка со сроком гестации от 182 до 260 дней, с массой тела от 810,0 до 3480,0 г. Все пациенты находились под динамическим клиническим наблюдением с ежедневной оценкой неврологического статуса и тяжести состояния.

Анализ анамнестических данных соматического, гинекологического и акушерского статуса матерей обследованных детей показал, что острые и хронические урогенитальные инфекции были выявлены у 76,4%, экстрагенитальная патология (заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, эндокринные нарушения) выявлена в 84% случаев, иммунологический конфликт в системе «мать – плацента – плод» – в 13%. Социально-экономические факторы также внесли свой вклад в преждевременное рождение обследованных новорожденных: в возрасте до 17 лет – 6 женщин, после 35 лет – 11 женщин. Имел место отягощенный акушерский анамнез: угроза прерывания – 79,3%, самопроизвольные аборт в анамнезе – 46,4%, фетоплацентарная недостаточность – 95,9%. Все новорожденные родились в тяжелом состоянии. Тяжесть состояния была обусловлена внутриутробной инфекцией, синдромом

угнетения центральной нервной системы, кардиореспираторным дистресс-синдромом. После оказания адекватной реанимационной помощи в родильном зале недоношенные новорожденные были помещены в отделение реанимации.

Все новорожденные были разделены на две группы. Дети обеих групп были сопоставимы по полу, сроку гестации, массе при рождении, тяжести поражения центральной нервной системы. Отсутствовали значимые различия в оценке по шкале Апгар на 1 и 5-й минуте.

Основную группу составили 38 детей, у которых диагностирована патология центральной нервной системы: внутрижелудочковые кровоизлияния 1-2-й степени – 16 человек, внутрижелудочковые кровоизлияния 3-й степени – 4 человека, внутрижелудочковые кровоизлияния 4-й степени – 2 человека. У 15 новорожденных имела место вентрикулодилатация разной степени с наличием эхо-признаков ишемии перивентрикулярных зон. Допплерометрическое исследование сосудов головного мозга свидетельствовало о наличии от умеренной до значительной вазоконстрикции в бассейне передней мозговой и базилярной артерий у 28,9% детей 1-й группы.

Группу сравнения составили 36 новорожденных, которые получали базовую терапию без «Цераксона». У новорожденных группы сравнения выявлены внутрижелудочковые кровоизлияния 1-2-й степени – 12 пациентов, внутрижелудочковые кровоизлияния 3-й степени – 3 пациента, внутрижелудочковые кровоизлияния 4-й степени – 3, вентрикулодилатация – 17 пациентов, с такой же частотой, как и у новорожденных I группы, диагностирована вазоконстрикция сосудов головного мозга (27,8%).

В комплексную терапию новорожденным 1-й группы был включен «Цераксон» в дозе 100 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки длительностью 10 дней, а после стабилизации состояния и при энтеральной нагрузке данный препарат назначался перорально в той же дозе в течение 10 дней.

Для оценки эффективности лечения использовался клинический метод: ежедневное динамическое неврологическое обследование, нейросонография 1 раз в 3 дня, доплерография сосудов головного мозга до начала лечения, через 10 и 20 дней, а также катамнестическое наблюдение в течение первого года жизни

с оценкой частоты неврологических осложнений (гидроцефалии, синдром двигательных нарушений, задержка психомоторного развития) и младенческой смертности.

В остром периоде адаптации до начала специфической неврологической терапии в неврологическом статусе всех недоношенных детей отмечалось симметричное снижение мышечного тонуса в верхних и нижних конечностях, не соответствующее гестационному возрасту. Для всех исследуемых недоношенных детей с двусторонним внутрижелудочковым кровоизлиянием 3 и 4-й степени была характерна гипорефлексия.

При нейросонографическом исследовании новорожденных выявлены разной степени тяжести повреждения центральной нервной системы (таблица 39).

Таблица 39. – Неврологическая патология обследованных новорожденных

Нозология заболевания	Основная группа (n=38)	Группа сравнения (n=36)
Внутрижелудочковые кровоизлияния 1-2-й степени	16	12
Внутрижелудочковые кровоизлияния 3-й степени	4	3
Внутрижелудочковые кровоизлияния 4-й степени	2	3
Церебральная ишемия	16	17

Как видно из данных таблицы 39, распространенность перивентрикулярных и интравентрикулярных кровоизлияний колебалась в больших пределах у новорожденных обеих групп: от изолированных субэпендимальных (1-й степени) до геморрагий в полость желудочков или с распространением в паренхиму мозга. В нашей работе использовалась классификация внутрижелудочковых кровоизлияний по L. A. Papille [98].

Ранние ультразвуковые проявления перивентрикулярной лейкомаляции в раннем неонатальном периоде представлены зоной повышенной эхогенности в проекции наружных углов боковых желудочков, а именно латеральных отделов передних и нижних

рогов, области желудочковых треугольников. Повышение эхогенности перивентрикулярной паренхимы мозга достигало степени эхогенности сосудистых сплетений боковых желудочков и костных структур. Часто зоны повышенной эхогенности имели характерную треугольную форму с основанием, обращенным к корковым структурам, и вершиной – к желудочку. Эти изменения ярко проявлялись в коронарных плоскостях сканирования на уровне передней черепной ямки, а также в парасагиттальных сечениях через боковые желудочки. Процесс почти всегда был двухсторонним и симметричным.

При прогрессировании ишемических процессов последняя стадия характеризовалась кистозной дегенерацией. Количество кист в процессе динамического наблюдения могло нарастать, и в тяжелых вариантах перивентрикулярной лейкомаляции кисты занимали практически всю перивентрикулярную область.

Размеры, количество и локализации кист явились важным прогностическим критерием. Мелкие одиночные кисты диаметром 2-3 мм могут спадаться с образованием небольших участков глиоза. Множественные перивентрикулярные кисты, захватывающие все отделы боковых желудочков, всегда вызывают тяжелые неврологические расстройства и атрофию мозга.

На фоне проводимой терапии с введением «Цераксона» было отмечено прогрессивно улучшающееся состояние новорожденных. В неврологическом статусе в группе новорожденных, получавших «Цераксон», раньше увеличивалась спонтанная двигательная активность, улучшался мышечный тонус, появлялись рефлексы орального автоматизма (начиная с рефлекса Бабкина, сосательного и глотательного), нивелировались клинические проявления синдрома угнетения центральной нервной системы, вегето-висцеральных дисфункций. Рефлексы спинального автоматизма восстанавливались несколько позднее, выраженность их больше зависела от степени недоношенности и морфофункциональной зрелости новорожденных. Однако отмечалось их более быстрое восстановление в группе детей, получавших терапию цитиколином по сравнению с группой новорожденных, получавших традиционную терапию. В обеих группах наблюдалась позитивная динамика со стороны сухожильных рефлексов после 20-дневного курса лечения.

В группе новорожденных, получавших «Цераксон», выявлена опережающая редукция клинических проявлений гипертензионного синдрома: они раньше переставали срыгивать, более быстрыми темпами уменьшалось застойное желудочное содержимое.

У 56% новорожденных из группы детей, получавших «Цераксон», выявлена положительная ультразвуковая динамика процесса в головном мозге в виде уменьшения эхоплотности в перивентрикулярном пространстве, которое свидетельствовало об ишемии данных участков мозга. Структуры мозга становились более четкими, а к концу первого месяца жизни мелкие кисты исчезали, нивелировались участки уплотнения борозд.

В результате исследования была отмечена опережающая редукция вентрикулодилатации у 5 детей, получавших «Цераксон», в то время как в группе контроля степень вентрикулодилатации в течение 20 дней не изменилась.

Утяжеление степени тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний в группе детей, получавших «Цераксон», отмечено у 3 новорожденных, тогда как в группе недоношенных, не получавших препарат, – у 7 детей.

В основной группе на фоне редукции явлений перивентрикулярного отека и ишемии снижалась кислородозависимость, улучшалось общеклиническое состояние ребенка.

По данным доплерографии перед началом терапии вазоконстрикторное нарушение мозгового кровотока в бассейне ПМА, БА, ВСА, от умеренного до значительного, определялось одинаково часто в обеих группах новорожденных (соответственно 27,8% и 28,9%, $p > 0,05$).

К концу 20-дневного курсового лечения цитиколином происходила нормализация сосудистого тонуса (таблица 40).

На 3-5 сутки после рождения у недоношенных новорожденных как группы № 1, так и группы № 2 наблюдалось повышение R_i , P_i и S/D в бассейне средних мозговых артерий, что свидетельствовало о наличии вазоспазма мозговых артерий с возможной ишемией мозгового вещества.

После лечения «Цераксоном» в группе № 1 наблюдалось статистически значимое улучшение показателей R_i , P_i и S/D в бассейне средних мозговых артерий, в то время как в группе контроля эти показатели имели незначительные улучшения.

Таблица 40. – Средние показатели мозговой гемодинамики в бассейне средних мозговых артерий

Группа	Ri		Pi		S/D	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева
Группа № 1 до лечения «Цераксоном»	0,75± ±0,03*	0,76± ±0,06*	1,21± 0,04	1,27± ±0,06	3,51± ±0,15*	3,68± ±0,17*
Группа № 1 после лечения «Цераксоном» на 20-е сутки	0,66± ±0,01	0,64± ±0,02	1,10± ±0,06	1,10± ±0,05	3,01± ±0,23	3,04± ±0,28
Группа № 2 (контроль) на 3-5 сутки	0,73± ±0,01	0,77± ±0,02	1,22± ±0,06	1,28± ±0,05	3,48± ±0,23	3,64± ±0,28
Группа № 2 (контроль) на 20-е сутки	0,71± ±0,01	0,74± ±0,01	1,20± ±0,05	1,25± ±0,06	3,22± ±0,20	3,54± ±0,23

Примечание – * – достоверность с группой № 1 после лечения «Цераксоном» ($p < 0,05$).

Показатели гемодинамики в передних мозговых артериях и в вене Галена в обеих группах наблюдения не имели статистически значимой разницы.

Таким образом, данные доплерографии свидетельствуют о более быстрой редукции вазоконстрикции в основных артериальных бассейнах, чем при традиционном лечении.

Побочных действий при применении цитиколина не выявлено, что подтверждает его хороший профиль безопасности. Применение препарата в течение 20 суток не сопровождалось токсическими эффектами.

Суммируя данные, полученные в результате исследования, можно сделать вывод, что «Цераксон» является препаратом выбора, эффективным и безопасным для лечения недоношенных детей с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга в остром периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что у беременных групп риска по развитию фетоплацентарной недостаточности и у беременных с фетоплацентарной недостаточностью имеет место дисфункция эндотелия. Используемый нами неинвазивный ультразвуковой метод исследования позволил изучить функциональное состояние эндотелия у беременных с факторами риска развития фетоплацентарной недостаточности и документировать позитивное влияние модификаций факторов риска на функцию эндотелия. Результаты проведения функциональной пробы показали, что у 48% беременных группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности изменение скорости кровотока в плечевой артерии на реактивную гиперемия было отрицательным. Средняя чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига у женщин групп риска по развитию фетоплацентарной недостаточности в I триместре беременности составила 0,154, во II – 0,03, в III – 0,128. В процесс исследования выявлено, что нарушение чувствительности к напряжению сдвига на плечевой артерии было более выражено во II триместре беременности.

У беременных с субкомпенсированной формой фетоплацентарной недостаточности средний показатель потоковой дилатации составил $4,4 \pm 2,1\%$ и был достоверно ниже в сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе. Средняя чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига у этих пациенток составила 0,974 и достоверно отличалась от аналогичных показателей беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности и контрольной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, с введением понятия чувствительности плечевой артерии к изменению напряжения сдвига на эндотелии имеется возможность оценивать изменение эндотелийзависимой вазодилатации, зависящее как от скорости кровотока, так и от изменения диаметра сосуда.

Использование ультразвука высокого разрешения открывает новые возможности для профилактического акушерства в плане

изучения этапов нарушения плацентарной недостаточности. Для оценки функции эндотелия у беременных женщин предпочтительнее использовать параметры напряжения сдвига на эндотелии, а также чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как достоверные показатели, характеризующие способность к релаксации артериальных сосудов всего организма. У беременных III триместра с субкомпенсированной формой плацентарной недостаточности показатель чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии составил 0,974, что достоверно выше в сравнении с аналогичным показателем в группе «Контроль» и у беременных III триместра с компенсированной формой плацентарной недостаточности (0,222 и -0,260 соответственно, $p < 0,05$).

Проведенные исследования состояния мозгового кровотока новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью выявили нарушения мозговой гемодинамики прямо пропорциональные степени тяжести фетоплацентарной недостаточности. Допплерометрия мозгового кровотока позволяет на ранних этапах выявить нарушения церебральной гемодинамики у новорожденных, своевременно назначить корригирующую терапию, что даст возможность достигнуть ранней компенсации и предотвратить тяжелые неврологические нарушения. Повышение R_i , P_i , S/D у новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью зависит от массы тела младенцев, тяжести фетоплацентарной недостаточности и свидетельствует о вазоспазме в бассейне средних мозговых артерий, что сопровождается нарушениями в неврологическом статусе младенцев в раннем неонатальном периоде.

Исследование кислородтранспортной функции крови беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности показали, что у 89% обследованных было выявлено снижение уровня гемоглобина, другие показатели кислородтранспортной функции находились в пределах референтных величин. У беременных с фетоплацентарной недостаточностью P_{50} незначительно смещено вправо и свидетельствует о снижении способности гемоглобина к отдаче кислорода тканям. Имеет место снижение уровня гемоглобина у беременных с фетоплацентарной недостаточностью ($103,36 \pm 2,65$ г/л)

Исследование кислородтранспортной функции крови из артерии и вены пуповины здоровых новорожденных детей (группа сравнения) показало, что кровь из разных сосудов пуповины характеризуется определенными отличиями кислородтранспортной функции, что существенно отличает ее от крови взрослого человека. Данное отличие обусловлено спецификой кровотока на уровне системы «мать – плацента – плод», что позволяет обеспечить достаточное поступление кислорода к плоду для его нормального развития.

Количество циркулирующих эндотелиальных клеток в крови беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности у 91,7% было значительно повышено (от 17,6 до 111,4%), что свидетельствует о морфологическом повреждении эндотелия сосудов.

Исследование уровня циркулирующих эндотелиальных клеток в крови беременных с фетоплацентарной недостаточностью выявило повышение их количества до 50 клеток в 1 л плазмы у 51,5%, у 45,5% женщин с фетоплацентарной недостаточностью количество циркулирующих эндотелиальных клеток более 50 в 1 л плазмы. Только у 3% обследованных количество циркулирующих эндотелиальных клеток было в пределах нормы. Следует отметить, что у женщин с субкомпенсированной и декомпенсированной формой фетоплацентарной недостаточности отмечается более высокое содержание циркулирующих эндотелиальных клеток 1 л плазмы. Избыточное количество данных клеток свидетельствует об ухудшении функционального состояния эндотелия сосудов и является одним из маркеров дисфункции эндотелия при фетоплацентарной недостаточности.

При анализе данных определения уровня нитритов, каталазы и МДА выявлено достоверное снижение этих показателей: уровня нитритов ($p=0,02$, $U=32,0$), каталазы в эритроцитарной массе крови из вены ($p=0,0003$, $U=82,0$) и из артерии ($p=0,0009$, $U=13,5$) у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью, а также у них выявлена тенденция к снижению уровня МДА в эритроцитарной массе крови из вены ($p=0,08$).

Оценка функционального состояния эндотелия пупочных артерий детей от женщин с фетоплацентарной недостаточностью с использованием датчиков изометрического натяжения позволяет

сделать следующий вывод: в изолированных кольцах пупочных артерий сохранены вазоконстрикторные реакции и в то же время отсутствует эндотелийзависимая вазодилатация, вызванная ацетилхолином.

Проведенные исследования показали, что у беременных групп риска по развитию фетоплацентарной недостаточности имеет место дисфункция эндотелия. Результаты проведенной функциональной пробы показали, что средняя чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига у женщин групп риска по развитию фетоплацентарной недостаточности в I триместре беременности составила 0,222 и достоверно отличалась от аналогичного показателя у женщин группы контроля. Всем пациенткам из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности назначено превентивное лечение – комплекс физических упражнений, «Кокарнит», комплекс физических упражнений + «Кокарнит».

Проведенный просмотр стеклов-препаратов последов от матерей с фетоплацентарной недостаточностью показал, что отдельные ворсины находятся в состоянии резко выраженной дистрофии и отека, капилляры в них отсутствуют. Встречаются единичные ворсины, находящиеся в состоянии фибриноидного некроза. В отдельных микропрепаратах имеются обширные поля некроза. Определяются очаговые кровоизлияния в межворсинчатое пространство.

Патоморфологическими изменениями плацент женщин с фетоплацентарной недостаточностью являются дистрофические нарушения (54%), нарушения созревания ворсинчатого хориона, отек стромы ворсин, их кальциноз, кровоизлияния в интервиллезное пространство (18%), выпадение фибриноида (57%). Почти у 1/3 плацент матерей с фетоплацентарной недостаточностью имели место маловаскуляризованные ворсины.

Корреляционный анализ морфологических особенностей плаценты женщин с фетоплацентарной недостаточностью и ранней адаптации их новорожденных выявил прямую корреляцию между состоянием плаценты и физическим развитием ребенка, а также заболеваемостью инфекционной патологией и нарушениями церебрального статуса.

Выполнение комплекса физических упражнений и прием препарата «Кокарнит» беременными из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности во II триместре беременности

оказывает наиболее выраженный положительный эффект на снижение уровня циркулирующих эндотелиальных клеток ($25,8 \times 10^4$ на 1 л плазмы), на способность к дилатации артериальных сосудов (показатель чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига составляет 2,06), что достоверно выше аналогичных показателей в группе женщин, выполняющих только физические упражнения или только принимающих препарат «Кокарнит» и у женщин контрольной группы (0,209, 0,129, 0,347 соответственно, $p < 0,05$), а циркулирующие эндотелиальные клетки соответственно $27,88 \times 10^4$ и $34,68 \times 10^4$ на 1 л плазмы.

Коррекция постгипоксического поражения центральной нервной системы новорожденного ноотропом нового поколения «Цераксон» показало хорошую его эффективность и безопасность. На фоне проводимой терапии с введением «Цераксона» было отмечено прогрессивно улучшающееся состояние новорожденных. В неврологическом статусе раньше увеличивалась спонтанная двигательная активность, улучшался мышечный тонус, появлялись рефлексы орального автоматизма (начиная с рефлекса Бабкина, сосательного и глотательного), нивелировались клинические проявления синдрома угнетения центральной нервной системы, вегето-висцеральных дисфункций.

В группе новорожденных, получавших «Цераксон», выявлена опережающая редукция клинических проявлений гипертензионного синдрома: они раньше переставали срыгивать, более быстрыми темпами уменьшалось застойное желудочное содержимое.

Выводы:

1. Ультразвуковое исследование плечевой артерии с использованием ультразвука высокого разрешения может быть надежным неинвазивным методом определения состояния эндотелия сосудов. Для оценки функции эндотелия у беременных предпочтительнее использовать параметр напряжения сдвига на эндотелии, а также чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига, то есть ее способность к дилатации как достоверные показатели, характеризующие способность к релаксации артериальных сосудов всего организма.

2. В процессе обследования беременных групп риска по развитию фетоплацентарной недостаточности в I и II триместрах

беременности было выявлено статистически достоверное снижение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига (способность к дилатации) в сравнении с контрольными группами – 0,154; 0,030 и 0,128 против 0,236 и 0,219 соответственно ($p < 0,05$). Обнаруженное нарушение чувствительности к напряжению сдвига на плечевой артерии у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности в I и II триместрах беременности может свидетельствовать о наличии нарушений регулирующей функции эндотелия и в маточно-плацентарных сосудах.

3. Статистически значимое увеличение показателя чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии у беременных III триместра беременности с субкомпенсированной формой плацентарной недостаточности, получающих соответствующую медикаментозную терапию, в сравнении с аналогичным показателем в группе «Контроль» и у беременных III триместра с компенсированной формой плацентарной недостаточности без медикаментозного лечения (2,017 против 0,222 и 0,383 соответственно, $p < 0,05$) позволяет контролировать эффективность назначенного лечения фетоплацентарной недостаточности.

4. Одновременное выполнение комплекса физических упражнений и прием препарата «Кокарнит» беременными из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности во II триместре беременности оказывает наиболее выраженный положительный эффект на снижение уровня циркулирующих эндотелиальных клеток ($25,8 \times 10^4$ на 1 л плазмы), на способность к дилатации артериальных сосудов (показатель чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига составляет 2,06), что достоверно выше аналогичных показателей в группе женщин, выполняющих только физические упражнения или только принимающих препарат «Кокарнит» и у женщин контрольной группы (0,209, 0,129, 0,347 соответственно, $p < 0,05$), а циркулирующие эндотелиальные клетки соответственно $27,88 \times 10^4$ и $34,68 \times 10^4$ на 1 л плазмы.

5. Включение в комплекс лечения новорожденных с поражением центральной нервной системы препарата «Цераксон», нейропротектора нового поколения, позволило повысить эффективность лечения, уменьшить число инвалидизирующих осложнений

со стороны центральной нервной системы, добиться быстрее регресса патологической симптоматики, улучшить качество жизни детей, снизить потребность повторных госпитализаций для реабилитационного лечения, снизить показатель младенческих потерь от инвалидизирующих осложнений геморрагического поражения центральной нервной системы, что принесет существенный экономический эффект.

6. Особенностью кислородтранспортной функции крови у женщин из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности и у беременных с фетоплацентарной недостаточностью является снижение уровня гемоглобина.

7. Кислотно-основное состояние венозной крови женщин с фетоплацентарной недостаточностью во втором периоде родов характеризуется метаболическим ацидозом, достоверным повышением уровня TCO_2 ($p=0,03$), а также выраженной тенденцией к повышению SBC ($p=0,07$).

8. Кровь из вены пуповины детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью характеризовалась достоверным повышением p50реал ($p=0,0007$) и pCO_2 ($p=0,0005$), снижением pH ($p=0,0003$), ABE ($p=0,037$), SBC ($p=0,015$) в сравнении с аналогичными показателями здоровых детей; кровь из артерии пуповины новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью характеризовалась также достоверным снижением уровней pH , ABE , SBE , SBC (соответственно $p=0,0009$, $0,008$, $0,005$, $0,008$). Выявлена также тенденция к повышению уровня SO_2 ($p=0,06$) в крови из вены детей контрольной группы.

9. У 91,7% беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности и у беременных с фетоплацентарной недостаточностью имело место значительное повышение числа циркулирующих эндотелиальных клеток в 1 литре плазмы (от 17,6 до 149,6), что свидетельствует о морфологическом повреждении эндотелия кровеносных сосудов. Наиболее высокий уровень их выявляется у беременных в сроке от 12 до 16 недель с тенденцией к снижению в сроке беременности от 16 до 22 недель.

10. В изолированных кольцах пупочных артерий сохранены вазоконстрикторные реакции и в то же время отсутствует эндотелий-зависимая вазодилатация, вызванная ацетилхолином.

11. Масса и площадь маточной поверхности плацент матерей с фетоплацентарной недостаточностью достоверно ниже аналогичных показателей плацент матерей с физиологическим течением беременности. Выявлена прямая корреляция физического развития новорожденных с массой и площадью плаценты.

12. Сосудисто-стромальное соотношение, отражающее площадь капиллярного русла плаценты, достоверно ниже в плацентах матерей с фетоплацентарной недостаточностью и является наиболее ценным и информативным морфометрическим показателем для морфологической диагностики фетоплацентарной недостаточности.

13. Выявлена тесная связь между состоянием здоровья женщины во время беременности и родов, морфологическим строением ее плаценты и состоянием здоровья новорожденных в раннем неонатальном периоде, которая требовала медикаментозной коррекции их патологической адаптации.

ЛИТЕРАТУРА

Список использованных источников

1. Айламазян, Э. К. Акушерство: национальное руководство / Э. К. Айламазян [и др.]; редкол. : Э. К. Айламазян [и др.] – Москва : Гэотар-медиа, 2009. – С. 264-265.
2. Актуальные проблемы невынашивания беременности: цикл клинических лекций / В. М. Сидельников [и др.]; под ред. В. М. Сидельниковой. – Томск, 2001. – 280 с.
3. Алаймазян, Э. К. Молекулярная медицина – новое направление в акушерстве и гинекологии / Э. К. Алаймазян, В. С. Баранов // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 12-17.
4. Александрова, Н. К. Допплерографическая оценка нарушений мозгового кровотока у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде: автореф. дисс. ...канд. мед. наук / Н. К. Александрова. – Москва, 1993 – 14 с.
5. Афанасьев, В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии / В. В. Афанасьев. – СПб., 2006. – 36 с.
6. Афанасьева, Н. В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести / Н. В. Афанасьева, А. Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. - № 2. – Т. 3. – С. 7-13.
7. Бадалян, Л. О. Защита развивающегося мозга – важнейшая задача перинатальной медицины / Л. О. Бадалян // Вестник АМН СССР. – 1987. – № 7. – С. 44-46.
8. Барашнев, Ю. И. Перинатальные повреждения нервной системы у новорожденных / Ю. И. Барашнев // Материнство. – М. : Триа-ди-Х, 2001. – С. 373-432.
9. Барашнев, Ю. И. Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений у новорожденных и детей первого года жизни / Ю. И. Барашнев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 1. – С. 7-13.

10. Блинов, Д. В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы // Акушерство и гинекология и репродукция. – 2011. – № 2. – С. 512.

11. Будюхина, О. А Морфологическая основа хронической плацентарной недостаточности: проблемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний; сб. научных статей II съезда патологоанатомов РБ / О. А. Будюхина, Е. И. Барановская, С. А. Баранчук. – Гомель, 2011. – С. 35-39.

12. Бунин, А. Т. Особенности мозгового кровообращения плода в норме и при синдроме задержки его развития / А. Т. Бунин, А. Н. Стрижаков, М. В. Медведев // Вопросы охраны материнства. – 1990. – № 2. – С. 43-47.

13. Бурдули, Г. М. Репродуктивные потери (причины, факторы риска, пути профилактики: автореф. дис...д-ра мед. наук / Г. М. Бурдули. – М., 1998. – 47 с.

14. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон ; пер. с англ. – М. : Высшая школа, 1991. – 399 с.

15. Вильчук, К. У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия: методические рекомендации / К. У. Вильчук [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2001. – 19 с.

16. Власов, Т. Д. Системные нарушения микроциркуляции как следствие органной постишемической реперфузии / Т. Д. Власов // Патифизиология микроциркуляции и гемостаза: сборник научных трудов. – Санкт-Петербург, 1998. – С. 90-106.

17. Генотипический и биохимический анализ плацент у женщин при самопроизвольном досрочном прерывании беременности / Т. Э. Иващенко [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV. – Вып. 2. – С. 58-63.

18. Гомазков, О. А. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов / О. А. Гомазков // Успехи физиол. Наук. – 2000. – № 4. – С. 48-59.

19. Дворяковский, И. В. Церебральная гемодинамика у недоношенных детей с перинатальным поражением мозга по данным доплеровской эхографии / И. В. Дворяковский, О. А. Сударова,

Г. М. Дворяковская // Вопросы охраны материнства и детства. – 1990. – № 1. – С. 11-14.

20. Диагностическая ценность определения циркулирующих в крови эндотелиальных клеток / М. С. Зайнулина [и др.] // Патология физиология микроциркуляции и гемостаза: сборник научных работ ; под ред. Н. Н. Петрищева. – С.-Петербург, 1998. – С. 384-385.

21. Жданова, Я. В. Плацентарная недостаточность: факторы риска и исходы беременности: мат. Междунар. 67-й науч. студен. конф. им. Н. И. Пирогова / Я. В. Жданова, О. В. Неганова; под ред. проф. В. В. Новицкого, д. м. н. Л. М. Огородовой. – Томск, 2008.

22. Зайнулина, М. С. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе плацентарной недостаточности / М. С. Зайнулина // Регион. кровообр. и микроцирк. – 2007. – Т. 2. – С. 36-42.

23. Зинчук, В. В. Дисфункция эндотелия: фундаментальные и клинические аспекты: монография / В. В. Зинчук и [др.]; под ред. В. В. Зинчука. – Гродно: ГрГМУ, 2006. – 183 с.

24. Зинчук, В. В. Нормальная физиология: системные механизмы транспорта кислорода / В. В. Зинчук, М. В. Борисюк, Н. А. Максимович; под ред. В. В. Зинчука. – Гродно, ГрГМУ, 2002. – 167 с.

25. Зубарева, Е. А. Нейросонография у детей раннего возраста / Е. А. Зубарева, Е. А. Улезко. – Минск: Парадокс, 2004. – 175 с.

26. Иванова, О. В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертензией / О. В. Иванова [и др.] // Кардиология. – 1998. – № 3. – С. 37-42.

27. Исследование ноотропной и нейропротективной активности тиоцетама в условиях моделирования фетоплацентарной недостаточности / И. Ф. Беленичев [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 6 (22).

28. Киселева, Н. И. Дисфункция эндотелия при гестозе: патогенез, диагностика и лечение / Н. И. Киселева // Охрана материнства и детства. – 2006. – № 1 (7). – С. 49-56.

29. Климов, В. А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности / В. А. Климов // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 10-12.

30. Кривчик, Г. В. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности / Г. В. Кривчик // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 7-10.
31. Мазур И. А. Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев. – Запорожье, 2007. – 309 с.
32. Мартынов, А. И. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения / А. И. Мартынов [и др.] // Росс. Кард. Журнал. – 2005. – № 4. – С. 94-97.
33. Мартынюк, Т. В. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией / Т. В. Мартынюк [и др.] // Кардиология. – 1997. – № 10. – С. 25-30.
34. Медведев, М. В. Задержка внутриутробного развития плода / М. В. Медведев, Е. В. Юдина. – М., 1998. – 208 с.
35. Милованов, А. П. Патология системы мать – плацента – плод: руководство для врачей / А. П. Милованов. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.
36. Мозговая, Е. В. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: учебно-методическое пособие / Е. В. Мозговая [и др.]; под ред. Э. К. Айламазяна. – Санкт-Петербург: Издательство Н-Л, 2003. – С. 8-15.
37. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертензией / О. В. Иванова [и др.] // Кардиология. – 1998. – № 3. – С. 37-42.
38. Орджоникидзе, Н. В. Новое в лечении беременных с синдромом задержки развития плода / Н. В. Орджоникидзе, П. А. Клименко, Г. Д. Дживилегова // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 3. – С. 32-36.
39. Павлова, Н. Г. Неврология плода: возможности и перспективы исследования / Н. Г. Павлова, Н. Н. Константинова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. LII. – Вып. 2. – С. 86-94.
40. Павлова, Н. Г. Повышенное содержание альфа-фетопротеина или хорионического гонадотропина в крови беременных во II триместре как маркера плацентарной недостаточности

/ Н. Г. Павлова, А. В. Гагарина, Т. К. Кащеева // Пренатальная диагностика. – 2004. – Т. 3. – № 3. – С. 175-180.

41. Павлова, Н. Г. Универсальные гемодинамические реакции развития плацентарной недостаточности / Н. Г. Павлова // Пренатальная диагностика. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 7-9.

42. Пальцева, А. И. Выявление дисфункции эндотелия пуповины, как скрининговый метод диагностики дизадаптации в регуляции сосудистого тонуса новорожденных / А. И. Пальцева [и др.] // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: труды республиканской научно-практической конференции. – Витебск, 2000. – С. 148-149.

43. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – СПб. : Питер, 2000. – 224 с.

44. Паращук, Ю. С. Фетоплацентарная недостаточность: учебное пособие / Ю. С. Паращук [и др.]. – Харьков: ХГМУ, 1999. – 45 с.

45. Пересада, О. А. Комплексная профилактика и терапия плацентарной недостаточности в амбулаторных и стационарных условиях / О. А. Пересада, Е. А. Писаренко // Медицинские новости. – 2007. – № 10. – С. 47-50.

46. Пероксинитрит регулирует экзоцитоз гранул нейтрофилов / М. Н. Стародубцева [и др.] // Биологические мембраны. – 2010. – Т. 7. – № 6. – С. 459-470.

47. Петрищев, Н. Н. Эндотелиальная дисфункция и методы ее коррекции / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов, О. А. Капитонова // Врач-Провизор-Пациент: материалы ассамблеи. – Москва, 2003. – С. 57.

48. Плацентарная недостаточность / Г. М. Савельева [и др.]. – Москва, 1991. – 276 с.

49. Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1, T1, P1 / О. Н. Беспалова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV. – Вып. 2. – С. 25-31.

50. Плацентарная недостаточность: учебное пособие / О. Н. Аржанова [и др.]; под ред. Э. К. Айламазяна. – Санкт-Петербург, 2006. – 24 с.

51. Погорелова, О. А. Методы определения диаметра плечевой артерии с помощью ультразвукового сканирования / О. А. Погорелова, Т. В. Балахонова // Визуализ. клин. – 1997. – № 10. – С. 47-54.

52. Полянин, А. А. Венозное кровообращение плода при нормально протекающей и осложненной беременности / А. А. Полянин, И. Ю. Коган. – СПб., 2002. – 198 с.

53. Полянин, А. А. Оценка функционального состояния плода при беременности и в родах / А. А. Полянин, И. Ю. Коган, Н. Г. Павлова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. LII. – Вып. 2. – С. 110-116.

54. Радзинский, В. Е. Биохимия плацентарной недостаточности / В. Е. Радзинский, П. Я. Смалько. – М. : Изд-во Рос. университета дружбы народов, 2001.

55. Радзинский, В. Е. Плацентарная недостаточность при гестозе / В. Е. Радзинский, И. М. Ордиянц // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 1. – С. 11-6.

56. Ранние сроки беременности / В. Е. Радзинский [и др.] ; под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадовой. – М. : МИА, 2005.

57. Роль GST-генов в формировании репродуктивной патологии / А. В. Шабалдин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 4. – С. 23-26.

58. Савельева, Г. М. Пути снижения перинатальной заболеваемости и смертности / Г. М. Савельева // Вестн. Рос. ассоц. акуш. и гин. – 1998. – № 2. – С. 101-104.

59. Сидельникова, В. М. Актуальные проблемы невынашивания беременности / В. М. Сидельникова. – Москва, 1999. – 138 с.

60. Сидорова, И. С. Гестоз / И. С. Сидорова. – М. : Медицина, 2003.

61. Сидорова, И. С. Этиопатогенетические основы ведения беременных с фетоплацентарной недостаточностью / И. С. Сидорова, И. О. Макаров // Гинекология. – 2006. – Т. 8. – № 5.

62. Сидорова, С. С. Руководство по акушерству: учеб. пособие / С. С. Сидорова, В. И. Кулаков, И. О. Макаров – Москва: Медицина, 2006. – С. 442-443.

63. Стародубцева, М. Н. Механизмы реакций пероксинитрита с гемоглобином в растворе / М. Н. Стародубцева, С. Н. Черенкевич

// Известия НАН Беларуси. Новости медико-биологических наук. – 2003. – № 2. – С. 86-90.

64. Стародубцева, М. Н. Пероксинитрит в физиологии и патологии клеток крови / М. Н. Стародубцева. – Либроком, 2011. – 200 с.

65. Стародубцева, М. Н. Повреждения эритроцитов, инициированные взаимодействием нитрит-ионов с гемоглобином / М. Н. Стародубцева, В. А. Игнатенко, С. Н. Черенкевич // Биофизика. – 1999. – Т. 44. – Вып. 6. – С. 1068-1072.

66. Теплюк, Н. М. Глутатионтрансферазная активность и ДНК-аддукты в плаценте человека в радиационно и химически загрязненной окружающей среде: автореф. ... дис. канд. биол. наук: 03. 00. 03. / Н. М. Теплюк; Ин-т молекулярной биологии и генетики. – Киев, 2003. – 21 с.

67. Томилов, И. К. Энергетическое обеспечение головного мозга плода в условиях плацентарной недостаточности / И. К. Томилов // Вестн. Ивановской мед. академии. – 1998. – Т. 3. – № 4. – С. 18-27.

68. Федорова, М. В. Плацента и ее роль при беременности / М. В. Федорова, Е. П. Калашникова. – М. : Медицина, 1986. – 256 с.

69. Федорова, М. В. Плацентарная недостаточность / М. В. Федорова // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 6. – С. 40-43.

70. Хахва, Н. Т. Прогнозирование гестоза и задержки развития плода в ранние сроки беременности: автореф. . . дис. канд. мед. наук: 14. 00. 01. / Н. Т. Хахва; Росс. ун-т дружбы народов. – Москва, 2003. – 23 с.

71. Хроническая плацентарная недостаточность: диагностика, лечение, акушерская тактика и особенности ведения неонатального периода: актуальные вопросы акушерства и гинекологии / З. М. Мусаев [и др.]. – М. ; Сургут: 2000. – С. 99-102.

72. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов [и др.]. – М. : Наука, 1997. – 156 с.

73. Чуб, В. В. Фетоплацентарная дисфункция: основы патогенеза, проблемы диагностики, тактика лечения : метод. рекомендации / В. В. Чуб, И. В. Чибисова, В. А. Климов. – Луганск, 2003.

74. Шилова, Н. А. Прогностическое значение показателей оксида азота и молекул средней массы у новорожденных с пост-

гипоксической кардиопатией и ее антенатальная профилактика с использованием препарата лимонтар: автореф. дисс... канд. мед. наук / Н. А. Шилова. – Иваново, 2003. – 17 с.

75. Экстраэмбриональные и окоплодные сруктуры при нормальной и осложненной беременности: монография; под ред. проф. В. Е. Радзинского, проф. А. П. Милованова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – 393 с.

76. Яцык, Г. В. Выхаживание и ранняя реабилитация детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы / Г. В. Яцык // Лечащий врач. – 2007. – № 7. – С. 23-26.

77. Beckman, J. S. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly / J. S. Beckman, W. H. Koppenol // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 1996. – № 271. – P. 1424-1437.

78. Blann, A. D. Circulating endothelial cells / A. D. Blann [et al.] Biomarker of vascular disease. – Thromb Haemost. – 2005. – Vol. 93. – P. 228-235.

79. Consequences of MnSOD interactions with nitric oxide: nitric oxide dismutation and the generation of peroxynitrite and hydrogen peroxide / M. R. Filipović [at al.] // Free Radic. Res. – 2007. – Vol. 41(1). – P. 62-72.

80. Deanfield, J. E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – Nov 7. – Vol. 340 (8828). – P. 1111–1115.

81. Differential role of extra- and intracellular superoxide anions for nitric oxide-mediated apoptosis induction / M. Steinmann [at al.] // In Vivo. – 2004. – Vol. 18 (3). – P. 293-309.

82. Diffusion of peroxynitrite across erythrocyte membranes / A. Denicola [at al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 1998. – Vol. 95 (7). – P. 3566-3571.

83. Diffusion of peroxynitrite in the presence of carbon dioxide / N. Romero [at al.] // Arch. Biochem. Biophys. – 1999. – Vol. 368 (1). – P. 23-30.

84. Direct EPR detection of the carbonate radical anion produced from peroxynitrite and carbon dioxide / M. G. Bonini [at al.] // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274. – P. 10802-10806.

85. EPR detection of glutathiyyl and hemoglobin-cysteinyl radicals during the interaction of peroxynitrite with human erythrocytes / O. Augusto [at al.] // *Biochemistry*. – 2002. – Vol. 41 (48). – P. 14323-14328.

86. Exner, M. Kinetic and mechanistic studies of the peroxynitrite-mediated oxidation of oxymyoglobin and oxyhemoglobin / M. Exner, S. Herold // *Chem. Res. Toxicol.* – 2000. – Vol. 13. – P. 287-293.

87. Factors determining the selectivity of protein tyrosine nitration / J. M. Souza [at al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1999. – Vol. 371. – P. 169-178.

88. Ferrer-Sueta, G. Chemical biology of peroxynitrite: kinetics, diffusion, and radicals / G. Ferrer-Sueta, R. Radi // *ACS Chem. Biol.* – 2009. – Vol. 4 (3). – P. 161-177.

89. Formation of heme-iron complexes with nitric oxide (NO) and peroxynitrite (ONOO-) after ultraviolet radiation as a protective mechanism in rat skin / S. Fotiou [at al.] // *In Vivo*. – 2009. – Vol. 23 (2). – P. 281-286.

90. Formation of reactive nitrogen species at biologic heme centers: a potential mechanism of nitric oxide-dependent toxicity / L. Casella [at al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2002. – № 110, Suppl 5. – P. 709-711.

91. Forstermann, U. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace / U. Forstermann, T. Munzel // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113 (13). – P. 1708-1714.

92. Gebicka, L. Oxidative stress induced by peroxynitrite / L. Gebicka, J. Didik // *Postepy Biochem.* – 2010. – Vol. 56 (2). – P. 103-106.

93. Glutathione-S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss / F. Sata [et. al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 9. № 3 – P. 155-169.

94. Greishen, G. Ishaemia of the preterm brain / G. Greishen // *Biol. Neonate*. – 1992. – P. 243-247.

95. Hardin, R. Fetal – growth and development / R. Hardin, D. A. Bockin. – Cambridge university press, 2001. – 266 p.

96. Herold, S. Reactions of peroxynitrite with globin proteins and their possible physiological role / S. Herold, A. Fago // *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* – 2005. – Vol. 142 (2). – P. 124-129.

97. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions / J. Hladovec // *Physiologia bohemoslovaca*. – 1978. – Vol. 27. – P. 400.

98. <http://pregnancy.h1.ru/health/pregnancy/ugroza/feto2.htm>

99. <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/45612>

100. <http://www.farmanotes.ru/sovremennye-predstavleniya-o-lechenii-placentarnoj-nedostatochnosti>

101. <http://www.medsecret.net/akusherstvo/patologija-beremennosti/243-placentarnaja-nedostatochnost>

102. <http://znai.ru/art/400324700.php>

103. Iadecola, C. Mechanisms of cerebral ischemic damage / C. Iadecola // *Cerebral ischemia*. – Jersey, Totowa, Humana press. – 1999. – P. 3-33.

104. Inder, T. E. Mechanisms of perinatal brain injury / T. E. Inder, J. J. Volpe // *Semin. Neonatology*. – 2000. – 5 (1). – P. 3-16.

105. Intrauterine blood flow and long-term intellectual, neurologic and social development / H. Wiener et al. // *Ibid.* – 2001. – Vol. 97. – P. 449.

106. Kinetics of superoxide dismutase- and iron-catalyzed nitration of phenolics by peroxynitrite / J. S. Beckman et al. // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1992. – Vol. 298. – P. 438-445.

107. Learning, cognitive and attentional problems in adolescents born small for gestational age / M. J. O'Keeffe et al. // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 112. – P. 301.

108. Lehnig, M. Radical mechanisms of the decomposition of peroxynitrite and the peroxynitrite-CO(2) adduct and of reactions with L-tyrosine and related compounds as studied by (15)N chemically induced dynamic nuclear polarization / M. Lehnig // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1999. – Vol. 368. – P. 303-318.

109. Martindale, J. L. Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival / J. L. Martindale, N. J. Holbrook // *J. Cell Physiol.* – 2002. – Vol. 192 (1). – P. 1-15.

110. Matata, B. M. Peroxynitrite is an essential component of cytokines production mechanism in human monocytes through modulation of nuclear factor-kappa B DNA binding activity / B. M. Matata, M. Galinanes // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277 (3). – P. 2330-2335.

111. Maternal genetic polymorphisms in CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 and the risk of hypospadias / N. Kurahashi [et. al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 11. – № 2 – P. 93-98.

112. McGrow, C. P. Experimental Cerebral Infarction Effects of Pentobarbital in Mongolian Gerbils / C. P. McGrow // Arch. Neurol. – 1977. – Vol. 34, № 6. – P. 334-336.

113. Neurodevelopmental outcome in children with intrauterine growth retardation: a 3-year follow-up / A. Fattal-Valevski [at al.] // J. Child Neurol. – 1999. – Vol. 14. – P. 724.

114. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher [at al.] // Physiol. Rev. – 2007. – Vol. 87 (1). – P. 315-324.

115. Nitrite as regulator of hypoxic signaling in mammalian physiology / E. E. van Faassen [at al.] // Med. Res. Rev. – 2009. – Vol. 29 (5). – P. 683-741.

116. Novel sources of reactive oxygen species in the human body / A. Orient [at al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2007. – Vol. 22 (5). – P. 1281-1288.

117. Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life / J. H. Kok [at al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1998. – Vol. 105. – P. 162.

118. Oxidants, and aging / R. S. Balaban [at al.] // Cell. – 2005. – № 120. – P. 483-495.

119. Packer, L. Oxidative stress and Aging / L. Packer. – Oxford: Clarendon Press, 1995. – 426 p.

120. Pavlova, N. Fetal neurological tests / N. Pavlova // Invited lectures of the 7th World Congress of Perinat. Med. – 2005. – P. 197-203.

121. Peroxynitrite induces apoptosis of HL-60 cells by activation of caspase-3 family protease / K. T. Lin [at al.] // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 1998. – № 43. – P. 855-860.

122. Peroxynitrite modulates tyrosine-dependent signal transduction pathway of human erythrocyte band 3 / C. Mallozzi [at al.] // FASEB J. – 1997. – Vol. 11 (14). – P. 1281-1290.

123. Peroxynitrite oxidizes erythrocyte membrane band 3 protein and diminishes its anion transport capacity / G. Celedon [at al.] // Free Radic. Res. – 2007. – № 41 (3). – P. 316-323.

124. Peroxynitrite signaling in human erythrocytes: synergistic role of hemoglobin oxidation and band 3 tyrosine phosphorylation

/ A. Metere [at al.] // Arch. Biochem. Biophys. – 2009. – Vol. 484 (2). – P. 173-182.

125. Peroxynitrite detoxification and its biologic implications / M. Trujillo [at al.] // Antioxid. Redox Signal. – 2008. – Vol. 10 (9). – P. 1607-1620.

126. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide / W. H. Koppenol [at al.] // Chem. Res. Toxicol. – 1992. – № 5. – P. 834-842.

127. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics / C. Szabo [at al.] // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2007. – Vol. 6 (8). – P. 662-680.

128. Peroxynitrite-An ugly biofactor? / P. Ascenzi [at al.] // Biofactors. – 2010. – Vol. 36 (4). – P. 264-273.

129. Peroxynitrite-dependent modifications of tyrosine residues in hemoglobin. Formation of tyrosyl radical(s) and 3-nitrotyrosine / D. Pietraforte [at al.] // Amino Acids. – 2003. – Vol. 25 (3-4). – P. 341-350.

130. Peroxynitrite-mediated heme oxidation and protein modification of native and chemically modified hemoglobins / A. I. Alayash [at al.] // Arch Biochem Biophys. – 1998. – Vol. 349. – P. 65-73.

131. Pietraforte, D. One-electron oxidation pathway of peroxynitrite decomposition in human blood plasma: evidence for the formation of protein tryptophan-centred radicals / D. Pietraforte, M. Minetti // Biochem. J. – 1997. – V. 321. – P. 743-750.

132. Polymer nanoreactors with dual functionality: simultaneous detoxification of peroxynitrite and oxygen transport / D. Dobrunz [at al.] // Langmuir. – 2012. – Oct 19 [Epub ahead of print].

133. Potential role of nitration and oxidation reactions in the effects of peroxynitrite on the function of beta-adrenoceptor subtypes in the rat / S. J. Lewis [at al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2005. – Vol. 518(2-3). – P. 187-194.

134. Protein phosphatase 1alpha is tyrosine-phosphorylated and inactivated by peroxynitrite in erythrocytes through the src family kinase fgr / C. Mallozzi [at al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – Vol. 38 (12). – P. 1625-1636.

135. Qi, M. MAP kinase pathways / M. Qi, E. A. Elion // J. Cell Sci. – 2005. – Vol. 118 (Pt 16). – P. 3569-3572.

136. Radi, R. Nitric oxide, oxidants, and protein tyrosine nitration / R. Radi // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2004. – Vol. 101 (12). – P. 4003-4008.

137. Reaction of human hemoglobin with peroxynitrite. Isomerization to nitrate and secondary formation of protein radicals / N. Romero [at al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278 (45). – P. 44049-44057.

138. Reactions of manganese porphyrins and manganese-superoxide dismutase with peroxynitrite / G. Ferrer-Sueta [at al.] // *Methods. Enzymol.* – 2002. – Vol. 349. – P. 23-37.

139. Reactivity and endogenous modification by nitrite and hydrogen peroxide: does human neuroglobin act only as a scavenger? / S. Nicolis [at al.] // *Biochem. J.* – 2007. – Vol. 407 (1). – P. 89-99.

140. Red blood cells as a model to differentiate between direct and indirect oxidation pathways of peroxynitrite / M. Minetti [at al.] // *Methods Enzymol.* – 2008. – № 440. – P. 253-272.

141. Red blood cells in the metabolism of nitric oxide-derived peroxynitrite / N. Romero [at al.] // *IUBMB Life*. – 2006. – Vol. 58 (10). – P. 572-580.

142. Role of peroxynitrite in the redox regulation of cell signal transduction pathways / L. Liaudet [at al.] // *Front Biosci.* – 2009. – № 14. – P. 4809-4814.

143. Romero, N. Hemoglobin and red blood cells as tools for studying peroxynitrite biochemistry / N. Romero, R. Radi // *Methods Enzymol.* – 2005. – № 396. – P. 229-245.

144. Sale, E. M. Protein kinase B: signalling roles and therapeutic targeting / E. M. Sale, G. J. Sale // *Cell Mol. Life Sci.* – 2008. – Vol. 65 (1). – P. 113-127.

145. Squadrito, G. L. Oxidative chemistry of nitric oxide: the roles of superoxide, peroxynitrite, and carbon dioxide / G. L. Squadrito, W. A. Pryor // *Free Radic. Biol. Med.* – 1998. – Vol. 25 (4-5). – P. 392-403.

146. Stevenson, D. K. Fetal and neonatal brain injury / D. K. Stevenson, W. E. Benitz, P. Sunshine. – Cambrie university press, 2003. – 907 p.

147. The effect of tyrosine nitration of L-type Ca^{2+} channels on excitation-transcription coupling in colonic inflammation / M. Kang [at al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 159 (6). – P. 1226-35.

148. Turley, K. The fetal lamb models / K. Turley, G. Vlahakes // The Ann. of Surgery. – 1998. – Vol. 105, № 12. – P. 422-446.

149. Two different pathways are involved in peroxynitrite-induced senescence and apoptosis of human erythrocytes / D. Pietraforte [et al.] // Free Rad. Biol. Med. – 2007. – Vol. 42 (2). – P. 202-214.

150. Two faces of nitric oxide: implications for cellular mechanisms of oxygen toxicity / B. W. Allen [et al.] // J. Appl. Physiol. – 2009. – Vol. 106 (2). – P. 662-667.

151. Tyrosine nitration limits stretch-induced CD40 expression and disconnects CD40 signaling in human endothelial cells / A. H. Wagner [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 118 (13). – P. 3734-3742.

152. What Part of NO Don't You Understand? Some Answers to the Cardinal Questions in Nitric Oxide Biology / B. G. Hill [et al.] // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285 (26). – P. 19699-19704.

Список опубликованных научных работ автора

1. Пальцева, А. И. Гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы у новорожденных и их коррекция / А. И. Пальцева, А. А. Высоцкий, Л. Л. Минюк, С. М. Пономаренко, А. С. Александрович, Л. А. Матальцкая, С. Г. Павловская // VII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов Респ. Беларусь : материалы съезда : в 2 т. – Гродно, 2002. – Т. 2. – С. 279.

2. Александрович, А. С. Гипотрофия плода и возможности ее ультразвуковой диагностики (обзор литературы) / А. С. Александрович, Н. А. Воронцовская, В. А. Лискович, И. А. Наумов // Актуальные вопросы перинатологии : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию Гродненского областного клинического родильного дома, Гродно, 24–25 нояб. 2005 г. – Гродно, 2005. – С. 36–47.

3. Александрович, А. С. Показатели мозгового кровотока у беременных с гестозами тяжелой степени / А. С. Александрович, Л. Н. Кеда, С. В. Анацко, С. И. Усков // Безопасное материнство в XXI веке : сб. материалов VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Респ. Беларусь. – Витебск, 2007. – С. 16–17.

4. Александрович, А. С. Изучение показателей мозгового кровотока у женщин при неосложненной беременности / А. С. Александрович, Л. Н. Кеда, С. В. Анацко, С. И. Усков // Безопасное

материнство в XXI веке : сб. материалов VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Респ. Беларусь. – Витебск, 2007. – С. 18–19.

5. Наумов, И. А. Оценка состояния репродуктивного здоровья молодых нерожавших женщин / И. А. Наумов, В. А. Лискович, Е. В. Головкин, А. А. Александрович // Экологическая антропология. Ежегодник ; гл. ред. Л. И. Тегак. – Минск, 2008. – С. 96–98.

6. Aleksandrovich, A. S. Indicators of a cerebral blood flow at pregnant women with serious degree gestosis / A. S. Aleksandrovich, I. A. Naumov, L. N. Keda, S. W. Anacko, S. I. Uskow, D. J. Zukowski // Fourth International Scientific Conference of Medical Students and Young Doctors: abstracts, Bialystok, 15–16 May 2008 r. / Students Scientific Society Medical University of Bialystok. – Bialystok, 2008. – P. 26–27.

7. Aleksandrovich, A. S. Wskazniki pradu krwi u ciezarnych z gestoza zaawansowana / A. S. Aleksandrowicz, I. A. Naumow, L. A. Kieda, S. W. Anacko, S. I. Uskow, D. J. Zukowski // Fourth International Scientific Conference of Medical Students and Young Doctors: abstracts, Bialystok, 15–16 May 2008 r. / Students Scientific Society Medical University of Bialystok. – Bialystok, 2008. – P. 26–27.

8. Александрович, А. С. Особенности церебрального кровотока и церебральной гемодинамики у новорожденных, перенесших хроническую внутриматочную гипоксию / А. С. Александрович, С. И. Усков // Сб. материалов науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы лучевой диагностики, лучевой терапии и радиационной безопасности», Минск, 13 нояб. 2009 года. – Минск, 2009. – С. 7–10.

9. Мышкин, С. В. Мозговая перфузия у новорожденных, родившихся от матерей с фетоплацентарной недостаточностью / С. В. Мышкин, И. А. Руц, А. С. Александрович // Конф. студентов и молодых ученых, посвящ. памяти профессора Н. И. Аринчина, Гродно, 16–17 апр. 2009 г. ; под ред. А. В. Иванцова. – Гродно, 2009. – С. 225.

10. Мышкин, С. В. Дисадаптация мозгового кровотока у новорожденных, перенесших хроническую внутриматочную гипоксию / С. В. Мышкин, А. С. Александрович, Т. В. Залевская // Сб. материалов IX Республиканской студ. конф. «Язык. Общество.

Медицина», посвящ. «Году родной земли», Гродно, 17 дек. 2009 г. – Гродно, 2009. – С. 31.

11. Александрович, А. С. Особенности церебральной гемодинамики у новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью / А. С. Александрович, А. И. Пальцева, С. И. Усков, С. В. Мышкин // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009, № 6. – С. 47–52.

12. Пальцева, А. И. Состояние мозгового кровотока у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС / А. И. Пальцева, А. С. Александрович, О. В. Трохимик, С. М. Пономаренко, А. В. Русина, С. И. Усков // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : материалы респ. науч.-практ. конф., Минск, 19 нояб. 2009 г. – Минск, 2009. – С. 235–238.

13. Мышкин, С. В. Особенности мозговой перфузии у новорожденных, родившихся от матерей с компенсированной и субкомпенсированной формами фетоплацентарной недостаточности / С. В. Мышкин, Т. В. Залевская, А. С. Александрович, С. М. Пономаренко // Конф. студентов и молодых ученых, посвящ. памяти профессора И. П. Протасевича, Гродно, 15–16 апр. 2010 г., тез. докл. ; под ред. Л. П. Вильчинской. – Гродно, 2010. – С. 305–306.

14. Мышкин, С. В. Показатели мозговой гемодинамики у новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью / С. В. Мышкин, Т. В. Залевская, А. С. Александрович, А. И. Пальцева // Вестник Смоленской медицинской академии 2010 : материалы 38 конф. молодых ученых и 62 студ. науч. конф. СГМУ с междунар. уч., Смоленск, 17–18 мая 2010 г. ; гл. ред. И. В. Отвагин. – Смоленск, 2010. – С. 178–179.

15. Залевская, Т. В. Изменения структур головного мозга у новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью / Т. В. Залевская, С. В. Мышкин, А. С. Александрович, А. И. Пальцева // Вестник Смоленской медицинской академии 2010 : материалы 38 конф. молодых ученых и 62 студ. науч. конф. СГМУ с междунар. уч., Смоленск, 17–18 мая 2010 г. ; гл. ред. И. В. Отвагин. – Смоленск, 2010. – С. 153–154.

16. Залевская, Т. В. Церебральная гемодинамика у новорожденных, перенесших хроническую внутриматочную гипоксию / Т. В. Залевская, С. В. Мышкин, А. С. Александрович // Актуальные

вопросы медицинской науки : сб. науч. работ студентов и молодых ученых. Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. уч., посвящ. 1000-летию г. Ярославля. – Ярославль, 2010. – С. 145.

17. Пальцева, А. И. Нейросонографические и доплерометрические изменения в остром периоде у детей, перенесших гипоксические состояния внутриутробно / А. И. Пальцева, А. С. Александрович, С. И. Усков, С. В. Мышкин // Актуальные теоретические и прикладные аспекты патофизиологии : материалы Респ. конф. с междунар. уч., Гродно, 14 мая 2010 г.; отв. ред. Н. Е. Максимович. – Гродно, 2010. – С. 470–473.

18. Александрович, А. С. Кровоток головного мозга у новорожденных от матерей с различными формами фетоплацентарной недостаточности / А. С. Александрович, А. И. Пальцева, Т. В. Залевская, С. В. Мышкин // Научные стремления – 2010 : сб. материалов Респ. науч.-практ. молодеж. конф. с междунар. уч., Минск, 1–3 нояб. 2010 г. : в 2 ч. / Нац. Акад. наук Беларуси, Совет молодых ученых НАН Беларуси ; редкол.: В. В. Казбанов [и др.]. – Минск, 2010. – Ч. 1. – С. 435–438.

19. Александрович, А. С. Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии у беременных III триместра с фетоплацентарной недостаточностью / А. С. Александрович, А. И. Пальцева // Научные стремления – 2010 : сб. материалов Респ. науч.-практ. молодеж. конф. с междунар. уч., Минск, 1–3 нояб. 2010 г. : в 2 ч. / Нац. Акад. наук Беларуси, Совет молодых ученых НАН Беларуси ; редкол.: В. В. Казбанов [и др.]. – Минск, 2010. – Ч. 1. – С. 438–441.

20. Александрович, А. С. Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии у беременных I-го триместра из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности / А. С. Александрович, А. И. Пальцева // Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии : сб. тез. междунар. конгресса, Москва, 23–26 нояб. 2010 г., – Москва, 2010. – С. 26–27.

21. Александрович, А. С. Роль дуплексного сканирования в оценке функции эндотелия беременных из групп риска по развитию фетоплацентарной недостаточности / А. С. Александрович, С. И. Усков, А. И. Пальцева, С. М. Пономаренко // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Современные технологии инвазивной диагнос-

тики и лечения патологии плода : сб. науч. тр. и материалов Междунар. науч. симп. и науч.-практ. конф., Минск, 24–25 нояб. 2010 г. ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2010. – С. 27–28.

22. Пальцева, А. И. Церебральная гемодинамика у новорожденных, перенесших хроническую внутриматочную гипоксию / А. И. Пальцева, А. В. Русина, А. С. Александрович, В. А. Лискович // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Современные технологии инвазивной диагностики и лечения патологии плода : сб. науч. тр. и материалов Междунар. науч. симп. и науч.-практ. конф., Минск, 24–25 нояб. 2010 г. ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2010. – С. 290–291.

23. Мышкин, С. В. Дисадаптация мозгового кровотока у новорожденных, перенесших хроническую внутриматочную гипоксию / С. В. Мышкин, А. С. Александрович, Т. В. Залевская // Язык, общество, медицина : материалы IX Респ. науч.-практ. студ. конф., посвящ. Году родной земли, дек. 2010 г. ; редкол.: А. А. Мельникова [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 210–213.

24. Мышкин, С. В. Особенности мозговой перфузии у новорожденных, перенесших хроническую внутриматочную гипоксию вследствие фетоплацентарной недостаточности / С. В. Мышкин, Т. В. Мышкина, А. С. Александрович, А. И. Пальцева // Сб. науч. работ студентов Респ. Беларусь «НИРС 2010». – Минск, 2010 – С. 321–322.

25. Александрович, А. С. Кровоток в венозном протоке и нижней полой вене плода во II – III триместрах физиологической беременности / А. С. Александрович // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : материалы IX Междунар. конф., Минск, 1–2 апр. 2011 г. ; редкол.: В. А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2011. – С. 90–92.

26. Мышкин, С. В. Особенности кровотока в средних мозговых артериях у детей, родившихся от матерей с фетоплацентарной недостаточностью / С. В. Мышкин, Т. В. Мышкина, А. С. Александрович // Материалы конф. студ. и молод. ученых, посвящ. памяти М. П. Шейбака, Гродно, 14–15 апр. 2011 г. ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 337.

27. Мышкина, Т. В. Газовый состав и кислотно-основное состояние крови из сосудов пуповины новорожденных детей

/ Т. В. Мышкина, С. В. Мышкин, А. С. Александрович // Материалы конф. студ. и молод. ученых, посвящ. памяти М. П. Шейбака, Гродно, 14–15 апр. 2011 г. ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : УО «ГрГМУ», 2011. – С. 339.

28. Мышкин, С. В. Гемодинамика средних мозговых артерий у новорожденных, перенесших хроническую внутриматочную гипоксию / С. В. Мышкин, Т. В. Мышкина, А. С. Александрович // Вопросы экспериментальной и клинической медицины : материалы 78-й итоговой науч.-практ. студ. конф. СНО им. И. И. Мечникова, посвящ. 350-летию г. Иркутска, Иркутск, 25–27 апр. 2011 г. ; ред. И. В. Малова [и др.]. – Иркутск, 2011. – С. 57.

29. Мышкин, С. В. Нейросонографические и доплерометрические изменения у новорожденных, родившихся от матерей с фетоплацентарной недостаточностью / С. В. Мышкин, Т. В. Мышкина, А. С. Александрович // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. ст. III Респ. науч.-практ. конф. с междунар. уч. студ. и молодых ученых : в 3 т., Гомель, 28–29 апр. 2011 г. ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – С. 138–139.

30. Мышкина, Т. В. Особенности показателей крови из артерии и вены пуповины новорожденных детей / Т. В. Мышкина, С. В. Мышкин, А. С. Александрович // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. ст. III Респ. науч.-практ. конф. с междунар. уч. студ. и молодых ученых : в 3 т., Гомель, 28–29 апр. 2011 г. ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – С. 140 – 141.

31. Александрович, А. С. Количественная ультразвуковая оценка внутричерепных кровоизлияний у недоношенных новорожденных [Электронный ресурс] / А. С. Александрович, А. А. Козич // Актуальные проблемы педиатрии, детской хирургии и травматологии : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. уч., посвящ. 50-летию УЗ «ГОДКБ» и 25-летию кафедры педиатрии УО «ГрГМУ», Гродно, 10–11 нояб. 2011 г. ; редкол.: Н. С. Парамонова (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

32. Александрович, А. С. Напряжение сдвига на эндотелии у беременных с компенсированной и субкомпенсированной формами фетоплацентарной недостаточности в III триместре беремен-

ности [Электронный ресурс] / А. С. Александрович, А. И. Пальцева, С. М. Пономаренко, А. С. Липец // Актуальные проблемы педиатрии, детской хирургии и травматологии : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. уч., посвящ. 50-летию УЗ «ГОДКБ» и 25-летию кафедры педиатрии УО «ГрГМУ», Гродно, 10–11 нояб. 2011 г. ; редкол.: Н. С. Парамонова (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

33. Лискович, В. А. Сверххранное применение «Куросурфа» у недоношенных новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [Электронный ресурс] / В. А. Лискович, А. И. Пальцева, А. А. Козич, А. С. Александрович // Актуальные проблемы педиатрии, детской хирургии и травматологии : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. уч., посвящ. 50-летию УЗ «ГОДКБ» и 25-летию кафедры педиатрии УО «ГрГМУ», Гродно, 10–11 нояб. 2011 г. ; редкол.: Н. С. Парамонова (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

34. Лискович, В. А. Опыт применения препарата «Цераксон» у недоношенных детей с гипоксически-ишемическими поражениями центральной нервной системы и отдаленные результаты их выхаживания [Электронный ресурс] / В. А. Лискович, А. И. Пальцева, А. А. Козич, А. С. Александрович // Актуальные проблемы педиатрии, детской хирургии и травматологии : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. уч., посвящ. 50-летию УЗ «ГОДКБ» и 25-летию кафедры педиатрии УО «ГрГМУ», Гродно, 10–11 нояб. 2011 г. ; редкол.: Н. С. Парамонова (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

35. Пальцева, А. И. Опыт ранней диагностики гипоксии плода и новорожденного ребенка [Электронный ресурс] / А. И. Пальцева, А. С. Александрович, С. В. Мышкин, Т. В. Мышкина // Актуальные проблемы педиатрии, детской хирургии и травматологии : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. уч., посвящ. 50-летию УЗ «ГОДКБ» и 25-летию кафедры педиатрии УО «ГрГМУ», Гродно, 10–11 нояб. 2011 г. ; редкол.: Н. С. Парамонова (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

36. Александрович, А. С. Трехмерная ультразвуковая реконструкция внутричерепных гематом у недоношенных новорожденных / А. С. Александрович, А. А. Козич // Наши сердца – детям :

сб. материалов IX съезда педиатров Респ. Беларусь, Минск, 17–18 нояб. 2011 г. ; редкол.: В. И. Жарко [и др.]. – Минск, 2011. – С. 14–15.

37. Лискович, В. А. Использование экзогенного сурфактанта в комплексном лечении РДС у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела / В. А. Лискович, А. И. Пальцева, А. А. Козич, А. С. Александрович // Наши сердца – детям : сб. материалов IX съезда педиатров Респ. Беларусь, Минск, 17–18 нояб. 2011 г. ; редкол. : В. И. Жарко [и др.]. – Минск, 2011. – С. 178–179.

38. Александрович, А. С. Структурные и доплерометрические изменения головного мозга у новорожденных, родившихся от матерей с фетоплацентарной недостаточностью / А. С. Александрович, А. И. Пальцева, С. М. Пономаренко, С. В. Мышкин, Т. В. Мышкина // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2011. – С. 193–195.

39. Александрович, А. С. Корреляционные связи между напряжением сдвига на эндотелии и плодово-плацентарным (плодовым) кровотоком у беременных с фетоплацентарной недостаточностью / А. С. Александрович, А. И. Пальцева, С. М. Пономаренко, С. В. Мышкин, Т. В. Мышкина // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2011. – С. 14–18.

40. Лискович, В. А. Применение препарата «Цераксон» у недоношенных детей с гипоксически-ишемическими поражениями центральной нервной системы / В. А. Лискович, А. И. Пальцева, А. С. Александрович, А. А. Козич // Здоровоохранение. – 2012. – № 5. – С. 44–48.

41. Лискович, В. А. Гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы у новорожденных детей и их коррекция в неонатальном периоде / В. А. Лискович, А. И. Пальцева, А. С. Александрович, А. А. Козич // Репродуктивное здоровье. Европа. – 2012. – № 5 (23). – С. 533–536.

42. Александрович, А. С. Напряжение сдвига на эндотелии и маточно-плацентарный (плодово-плацентарный) кровоток у беременных с субкомпенсированными формами фетоплацентарной

недостаточности в III триместре беременности / А. С. Александрович, А. И. Пальцева // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. работ посвящ. памяти первого зав. каф. общей гигиены и экологии профессора В. М. Нижегородова ; гл. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2012. – С. 6–9.

43. Александрович, А. С. Церебральная гемодинамика у новорожденных, перенесших хроническую внутриматочную гипоксию / А. С. Александрович, А. И. Пальцева, С. В. Мышкин, Т. В. Мышкина // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. работ посвящ. памяти первого зав. каф. общей гигиены и экологии профессора В. М. Нижегородова ; гл. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2012. – С. 9–11.

44. Александрович, А. С. Ультразвуковые и доплерометрические нарушения головного мозга у новорожденных перенесших гипоксию / А. С. Александрович, А. И. Пальцева, С. В. Мышкин, Т. В. Мышкина // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. посвящ. памяти проф. М. С. Омелянчика ; отв. ред. И. А. Наумов. – Гродно, 2013. – С. 12–15.

45. Александрович, А. С. Изучение вазорегулирующей функции эндотелия у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности / А. С. Александрович, И. А. Наумов, А. И. Пальцева // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. посвящ. памяти профессора М. С. Омелянчика ; отв. ред. И. А. Наумов. – Гродно, 2013. – С. 5–11.

46. Александрович, А. С. Венозный кровоток у плода во II-III триместрах физиологической беременности / А. С. Александрович, И. А. Наумов, А. И. Пальцева // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «ГрГМУ», Каф. общей гигиены и экологии ; гл. ред. И. А. Наумов. – Гродно, 2014. – Вып. 4. – С. 3–5.

47. Александрович, А. С. Диагностика внутриутробных гипоксических состояний и их влияние на мозговой кровоток у новорожденных детей / А. С. Александрович, А. И. Пальцева, С. В. Мышкин // Актуальные вопросы перинатологии : сб. науч. тр. областной юбилейной науч.-практ. конф. с междунар. уч., посвящ.

70-летию УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр», Гродно, 23 окт. 2015 г. ; редкол.: Л. В. Гутикова [и др.]. – Гродно, 2015. – С. 22–25.

48. Александрович, А. С. Напряжение сдвига на эндотелии у беременных II триместра беременности из группы риска по развитию ФПН при приеме кокарнита / А. С. Александрович, А. И. Пальцева, А. А. Козич, С. М. Пономаренко // Актуальные вопросы перинатологии : сб. науч. тр. областной юбилейной науч.-практ. конф. с междунар. уч., посвящ. 70-летию УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр», Гродно, 23 окт. 2015 г. ; редкол.: Л. В. Гутикова [и др.]. – Гродно, 2015. – С. 25–28.

49. Козич, А. А. Трехмерная ультразвуковая реконструкция внутричерепных гематом у недоношенных новорожденных / А. А. Козич, А. С. Александрович // Актуальные вопросы перинатологии : сб. науч. тр. областной юбилейной науч.-практ. конф. с междунар. уч., посвящ. 70-летию УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр», Гродно, 23 окт. 2015 г. / редкол.: Л. В. Гутикова [и др.]. – Гродно, 2015. – С. 209–212.

50. Александрович, А. С. Диагностика внутриутробных гипоксических состояний и их влияние на мозговой кровоток у новорожденных детей / А. С. Александрович, А. В. Русина, А. И. Пальцева // Современное состояние здоровья детей : сб. материалов IV региональной науч.-практ. конф. с междунар. уч. – Гродно, 2016. – С. 3–5.

51. Пальцева, А. И. Применение ноотропной терапии у недоношенных детей с гипоксически ишемическими поражениями центральной нервной системы / А. И. Пальцева, А. С. Александрович, А. А. Козич, С. М. Пономаренко // Современное состояние здоровья детей : сб. материалов IV региональной науч.-практ. конф. с междунар. уч. – Гродно, 2016. – С. 187–190.

52. Александрович, А. С. Диагностика внутриутробных гипоксических состояний и их влияние на мозговой кровоток у новорожденных детей [Электронный ресурс] / А. С. Александрович, А. В. Русина, А. И. Пальцева // Современное состояние здоровья детей : сб. материалов IV региональной науч.-практ. конф. с междунар. уч., Гродно, 14–15 апр. 2016 г. ; отв. ред. Н. С. Парамонова. – Гродно, 2016.

53. Пальцева, А. И. Применение ноотропной терапии у недоношенных детей с гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС [Электронный ресурс] / А. И. Пальцева, А. С. Александрович, А. А. Козич, С. М. Понаморенко // Современное состояние здоровья детей : сб. материалов IV региональной науч.-практ. конф. с междунар. уч., Гродно, 14–15 апр. 2016 г. ; отв. ред. Н. С. Парамонова. – Гродно, 2016.

54. Александрович, А. С. Определение эндотелийзависимой дисфункции артериальных сосудов у беременных с различными формами фетоплацентарной недостаточности в III триместре беременности / А. И. Пальцева, А. С. Александрович // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УО «ГрГМУ», Каф. Общей гигиены и экологии ; гл. ред. И. А. Наумов. – Гродно, 2016. – Вып. 6. – С. 3–10.

55. Александрович, А. С. Значение диагностики внутриутробных гипоксических состояний и влияние гипоксии на мозговой кровоток у новорожденных детей / А. С. Александрович, А. И. Пальцева, А. А. Довнар // Первый шаг в науку – 2016 : сб. материалов Междунар. форума «Первый шаг в науку – 2016», Минск, 4–5 нояб. 2016 г. : в 2 ч. / Секционные заседания студенческой молодежи. Центр молодежных инноваций. Минский городской технопарк. – Минск, 2016. – Ч. 1. – С. 30–33.

56. Александрович, А. С. Эффективность ноотропной терапии новорожденных с нарушением мозгового кровотока гипоксического генеза / А. С. Александрович, А. И. Пальцева, А. А. Козич // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский [и др.]. – Минск, 2016. – Вып. 6. – С. 3–6.

57. Довнар, А. А. Состояние мозгового кровотока у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС / А. А. Довнар, А. С. Александрович // Научные стремления : сб. науч. ст. ; ред. : Ю. М. Сафонова [и др.]. – Минск, 2016. – Вып. 20. – С. 4–6.

58. Александрович, А. С. Исследование объемной скорости кровотока в вене пуповины плода во II и III триместрах беременности [Электронный ресурс] / А. С. Александрович // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой науч.-практ.

конф., Гродно, 26–27 янв. 2017 г. ; отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2017.

59. Александрович, А. С. Определение показателей индекса резистентности артериального кровотока в сосудах головного мозга у недоношенных новорожденных [Электронный ресурс] / А. С. Александрович // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 26–27 янв. 2017 г. ; отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2017.

60. Довнар, А. А. Нейросонографические и доплерометрические изменения в остром периоде у детей с перенесенной внутриутробной гипоксией / А. А. Довнар, А. С. Александрович // Материалы III Всероссийской науч.-образов. конф. студентов и молодых ученых с междунар. уч. «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека», Иваново, 10–14 апр. 2017 г. – Иваново, 2017. – С. 232–233.

61. Александрович, А. С. Нейросонографические и доплерометрические изменения в остром периоде у детей с перенесенной внутриутробной гипоксией / А. С. Александрович, А. А. Довнар // Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии : сб. материалов I межуниверситетской науч.-практ. Интернет-конф., Гродно, 18–19 мая 2017 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «ГрГМУ», Каф. лучевой диагностики и лучевой терапии ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2017. – С. 6–8.

62. Александрович, А. С. Состояние мозговых структур и показателей мозговой гемодинамики у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС / А. С. Александрович // 1-й Конгресс Белорусского общества радиологов : сб. тез. ; под ред. И. С. Абельской. – Минск, 2018. – С. 7.

63. Александрович, А. С. Ультразвуковая оценка функции эндотелия / А. С. Александрович // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «ГрГМУ», Каф. общей гигиены и экологии ; гл. ред. И. А. Наумов. – Гродно, 2018. – Вып. 8. – С. 175–182.

64. Александрович, А. С. Сравнение мозгового кровотока у новорожденных, родившихся от матерей с неосложненной

беременностью и от матерей с компенсированной формой фетоплацентарной недостаточности / А. С. Александрович // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «ГрГМУ», Каф. общей гигиены и экологии ; гл. ред. И. А. Наумов. – Гродно, 2018. – Вып. 8. – С. 3–13.

65. Александрович, А. С. Показатели мозгового кровотока у новорожденных, родившихся от матерей с неосложненной беременностью / А. С. Александрович // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2018. – Вып. 11. – С. 167–170.

66. Александрович, А. С. Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии у женщин с неосложненной беременностью [Электронный ресурс] / А. С. Александрович // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 25 янв. 2019 г. ; отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2019.

67. Александрович, А. С. Нейросонографические и доплерометрические изменения в остром периоде у детей с перенесенной внутриутробной гипоксией [Электронный ресурс] / А. С. Александрович, А. В. Грибок // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 25 янв. 2019 г. ; отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2019.

68. Александрович, А. С. Современные аспекты ультразвуковой диагностики нарушений кровоснабжения в системе мать-плацента-плод / А. С. Александрович // Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. уч., Гродно, 24 мая 2019 г. ; отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2019. – С. 11–17.

69. Александрович, А. С. Определение степени морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности / А. С. Александрович // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы междунар. науч.-

практ. конф., Гомель, 23–24 мая 2019 г. / ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» ; под общ. ред. А. В. Рожко. – Гомель, 2019. – С. 80–81.

70. Александрович, А. С. Индекс Пурселло, как уголнезависимый показатель артериального кровотока головного мозга у недоношенных новорожденных / А. С. Александрович // Материалы XIII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2019», Москва, 28–30 мая 2019 г. – Москва, 2019. – С. 69–70.

71. Александрович, А. С. Определение эндотелий зависимой вазодилатации у женщин I и III триместрах неосложненной беременности / А. С. Александрович // Материалы XIII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2019», Москва, 28–30 мая 2019 г. – Москва, 2019. – С. 51–52.

72. Александрович, А. С. Изучение количества десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток в крови беременных из группы риска по фетоплацентарной недостаточности / А. С. Александрович, А. И. Пальцева, В. А. Алексинский // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «ГрГМУ», Каф. общей гигиены и экологии ; гл. ред. И. А. Наумов. – Гродно, 2019. – Вып. 9. – С. 3–15.

73. Александрович, А. С. Особенности морфологии плаценты у беременных с фетоплацентарной недостаточностью / А. С. Александрович, А. И. Пальцева, В. А. Соболевский // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «ГрГМУ», Каф. общей гигиены и экологии ; гл. ред. И. А. Наумов. – Гродно, 2019. – Вып. 9. – С. 15–24.

74. Александрович, А. С. Определение факторов предрасположенности новорожденных к интравентрикулярным кровоизлияниям / А. С. Александрович, Т. И. Зиматкина // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов : сб. тез., Москва, 6–8 нояб. 2019 г. – Москва, 2019. – С. 10.

75. Александрович А. С. Исследование вазоактивных эффектов колец сосудов пуповины новорожденных детей, родившихся от матерей с осложненным фетоплацентарной недостаточностью течением беременности / А. С. Александрович // БГМУ в авангарде

медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский [и др.]. – Минск, 2019. – Вып. 9. – С. 269–274.

76. Александрович, А. С. Макроскопические и микроскопические особенности плаценты у беременных с фетоплацентарной недостаточностью / А. С. Александрович // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко [и др.]. – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 16–23.

77. Александрович, А. С. Сравнение состояния кислородотранспортной функции крови беременных из группы риска по развитию ФПН и у беременных с ФПН [Электронный ресурс] / А. С. Александрович // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 24 янв. 2020 г. ; отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2020.

78. Александрович, А. С. Гистологические изменения в плацентах беременных с плацентарной недостаточностью / А. С. Александрович // «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике» (г. Гомель, 19 июня 2020 г.) Материалы Международной научно-практической конференции / Под общ. ред. доктора мед. наук, доц. А.В. Рожко. – Гомель : ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2020. – С. 55–56.

79. Александрович, А. С. Венозный кровоток плода во второй половине физиологически протекающей беременности / А. С. Александрович // Материалы XIV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2020», Московская область, г. Красногорск, 16–18 сент. 2020 г. – Москва : МЕДИ Экспо, 2020. – С. 46–48.

80. Александрович, А. С. Ультразвуковой контроль возможности терапии церебропротектором нарушений мозгового кровообращения гипоксического генеза у новорожденных / А. С. Александрович // Материалы XIV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2020», Московская область, г. Красногорск, 16–18 сент. 2020 г. – Москва : МЕДИ Экспо, 2020. – С. 57–59.

81. Александрович, А.С. Клинико-лабораторная диагностика функционального состояния эндотелия сосудов беременных

из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности / А. С. Александрович, А. И. Пальцева, В. Л. Зверко, Т. И. Зиматкина // Актуальные вопросы педиатрии: материалы краевой научно-практической конференции. – Пермь, 2020. – С.19–22.

82. Милош, Т. С. Особенности чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии у женщин с удаленными яичками / Т. С. Милош, А. С. Александрович // Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Гродно, 24–25 сентября 2020 г. – Гродно, 2020. – С.219–223.

83. Александрович, А. С. Макроскопические и микроскопические особенности плаценты у беременных с фетоплацентарной недостаточностью / А. С. Александрович // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сборник научных трудов. – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 16–23.

84. Александрович, А. С. Оценка мозгового кровотока плода у беременных с фетальной гипоксией и физиологически протекающей беременностью / А. С. Александрович // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины: сборник научных статей. – Гродно, 2020. – Т. 10. – С.14–24.

85. Александрович, А. С. Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии у женщин с удаленными яичками / А. С. Александрович, Т. С. Милош // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины: сборник научных статей. – Гродно, 2020. – Т. 10. – С.24–34.

86. Александрович, А. С. Гистологические изменения в плацентах беременных с плацентарной недостаточностью / А. С. Александрович // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике: материалы Международной научно-практической конференции, Гомель, 19 июня 2020 г. – Гомель, 2020. – С. 55–56.

87. Александрович, А. С. Сравнение показателей кислотно-основного состояния крови здоровых беременных до родов, во втором периоде родов и их новорожденных / А. С. Александрович // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во

здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: Е. А. Улезко [и др.]. – Минск : Медисонт, 2020. – Вып. 13. – С. 16–23.

88. Милош, Т. С. Характеристика клинических данных и чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии у женщин после тотальной овариэктомии / Т. С. Милош, А. С. Александрович // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сборник научных трудов. – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 167–172.

89. Александрович, А. С. Нейросонография новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью / А. С. Александрович // Актуальные проблемы медицины: сборник материалов итоговой научно-практической конференции (28-29 января 2021 г.). – Гродно, 2021. – С. 29–32.

90. Александрович, А. С. Влияние фетоплацентарной недостаточности на величину желудочков головного мозга у новорожденных / А. С. Александрович, Т. И. Зиматкина // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике: материалы Международной научной конференции, 29 апреля 2021 г. – Гомель, 2021. – С. 74–75.

91. Александрович, А. С. Мозговая гемодинамика плода у беременных с фетальной гипоксией / А. С. Александрович, Т. И. Зиматкина // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике: материалы Международной научной конференции, 29 апреля 2021 г. – Гомель, 2021. – С. 75–76.

92. Александрович, А. С. Мозговая перфузия новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью / А. С. Александрович, Т. И. Зиматкина // Радиология–2021: материалы XV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов, Красногорск, 25-27 мая 2021 г. – Москва, 2021. – С. 41.

93. Александрович, А. С. Гистологические изменения в плацентах беременных с плацентарной недостаточностью / А. С. Александрович // Актуальные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии: сб. материалов V межвузовской науч.-практ. интернет-конф. студентов, магистрантов, аспирантов и молодых ученых, 25 марта 2021 г. – Гродно, 2021. – С. 8–13.

94. Александрович, А. С. Клинические ультразвуковые электроэнцефалографические проявления у доношенных новорожденных с неонатальными судорогами / А. С. Александрович, Л. Н. Снина // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сборник научных статей. – Гродно, 2021. – Вып. 11. – С. 3–12.

95. Aleksandrovich, A. S. Comparison of cerebral blood flow in neonates born from mothers with uncomplicated pregnancy and from mothers with compensated form of placental insufficiency / A. S. Aleksandrovich // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины: сборник научных статей. – Гродно, 2021. – Вып. 11. – С. 13–24.

96. Александрович, А. С. Влияние фетоплацентарной недостаточности на величину желудочков головного мозга у новорожденных / А. С. Александрович // Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – № 12. – С. 126.

97. Александрович, А. С. Мозговая гемодинамика плода у беременных с фетальной гипоксией / А. С. Александрович // Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – № 12. – С. 126–127.

98. Aleksandrovich, A. S. Neurologic features at the premature children with cerebral ischemia / A. S. Aleksandrovich // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: Е. А. Улезко [и др.]. – Минск : Медисонт, 2021. – Вып. 14. – С. 306–310.

Список опубликованных учебных пособий автора

1. Неонатология (гипоксия плода и новорожденного) : учеб. пособие / Н. С. Парамонова [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2005. – 133 с.

2. Неонатология (оценка состояния и наблюдение за новорожденным в период ранней адаптации) : учеб.-метод. пособие для врачей-неонатологов и студентов педиатрических факультетов / Н. С. Парамонова [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2006. – 152 с.

3. Неонатология (современные аспекты ранней постнатальной адаптации новорожденных) : учеб.-метод. пособие / Н. С. Парамонова [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2010. – 145 с.

Научное издание

Александрович Александр Сулейманович

**ДИАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ
У БЕРЕМЕННЫХ И НАРУШЕНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО
СТАТУСА У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ
С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Монография

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка М. Я. Милевской
Корректор М. Я. Милевская

Подписано в печать 22.11.2022.
Формат 60х84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл. печ. л. 13,95. Уч.-изд. л. 10,36. Тираж 60 экз. Заказ 135.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.