

На правах рукописи

Цхай Виталий Борисович

**Перинатальные аспекты хронической фето-плацентарной
недостаточности при внутриутробном инфицировании**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**Автореферат
диссертация на соискание ученой
степени доктора медицинских наук**

Томск 2000

Работа выполнена в Красноярской государственной медицинской академии

Научные консультант:

доктор медицинских наук, профессор Н.В.Волков

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Е.Ф. Кира;

доктор медицинских наук, профессор Н.М.Пасман;

доктор медицинских наук, профессор Г.Б.Безнощенко

Ведущие учреждения:

Ордена Трудового Красного Знамени Новосибирский медицинский институт

Защита диссертации состоится «.....».....2000 года вчасов на заседании диссертационного Совета Д 084.28.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина 107.

Автореферат разослан «...».....2000 г.

**Ученый секретарь
диссертационного Совета
к.м.н., доцент
Герасимов А.В.**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Внутриутробное инфицирование, как заболевание, осложняющее развитие плода и здоровье новорожденного, давно стало предметом исследования акушеров-гинекологов. На решение важнейших вопросов перинатальных инфекций сосредоточены усилия врачей акушеров-перинатологов, неонатологов, и многих других медицинских дисциплин (Бубнова Н.И. и соавт., 1997, Ермак Б.А. с соавт., 1998, Антипова И.И. и соавт., 1999 г., Gosch et al., 1993; Grouse D., Reese J., 1995; Renunngton J. et al., 1995).

В нашей стране при несущественно снижающихся показателях смертности детей от перинатальных причин возросла смертность новорожденных от врожденных внутриутробных инфекций и в структуре причин перинатальной смертности составляет 7-12% (Шумская Е.А., 1997; Волков Н.А. с соавт., 1998; Тареева Т.Г., 1999). Кроме того, с патологией перинатального периода, в том числе и инфекционной, связана значительная часть инвалидизирующих заболеваний, особенно центральной нервной системы, у детей более позднего возраста (В.Н. Серов, 1999; И.С. Сидорова, 1999; J. A. Low, 1993; A. Sato, 1994).

На сегодняшний день ВУИ вышло на второе место по уровню влияния (после гестоза) на частоту хронической фето-плацентарной недостаточности и гипотрофии плода (Башмакова А.С. с соавт., 1995; Анастасьева В.Г., 1997; Федорова М.В., 1997; Rijinenborg R., 1998).

Хроническая плацентарная недостаточность является ключевой проблемой перинатального акушерства, неонатологии ante- и перинатального периодов, поскольку функциональная недостаточность плаценты приводит к угрозе прерывания беременности, отставанию роста и развития плода, гипоксии, либо его гибели (Савельева Г.М., 1991; Бунин А.Т., 1993; Башмакова Н.В. с соавт., 1996; Макаров И.О., 1998; Jauniaux E., Campbell S., 1990; Brombey V., Venacerraf V., 1994; Van den Elsen H., 1995). Следствием органических воспалительных процессов в плаценте закономерно является развивающаяся, как правило, вторично функциональная недостаточность плаценты, имеющая прямое отрицательное воздействие на внутриутробное развитие плода и проявляющаяся характерной клинической симптоматикой.

По мнению Н.И. Цирельникова (1996), основная часть заболеваний в детском возрасте и большее количество хронических заболеваний взрослых - связаны с изменениями, произошедшими в антенатальном периоде и плацентарной недостаточностью.

Несмотря на то, что обсуждаемой проблеме посвящено множество научных исследований, не существует целостного представления о течении беременности и родов, развитии плодов и состоянии новорожденных, формировании фето-плацентарной недостаточности инфекционного генеза и методах ее коррекции.

До сих пор у клиницистов различных специальностей, непосредственно связанных с проблемой внутриутробного инфицирования -

акушеров, неонатологов, инфекционистов, по целому ряду основных направлений, касающихся патогенеза, клиники, профилактики и лечения отсутствуют единые взгляды и подходы. В настоящее время не до конца изучена патогенетическая роль возбудителей инфекции бактериальной и вирусной природы во внутриутробном инфицировании плода и новорожденного. Практически отсутствуют исследования по комплексному выявлению инфекционных агентов и частоте их распространения среди различных групп беременных и новорожденных, профилактике и реабилитации (Б.Л. Гуртовой, 1994; Э. К. Айламазян, 1995, 1998; В.Н. Серов, 1999). Наличием множества нерешенных вопросов перинатальных инфекций объясняется и то, что даже среди врачей акушеров-гинекологов нет единства в тактике медикаментозного лечения, способов родоразрешения, ведения родов и послеродового периода, профилактики и реабилитации (Гуртовой Б.Л. с соавт., 1994; Серов В.Н., 1999; Stray-Pedersen B, 1993).

В соответствии с вышеизложенным, актуальность изучения особенностей течения беременности и родов, становления и развития фето-плацентарного комплекса, а так же перинатальных исходов при фето-плацентарной недостаточности инфекционного генеза с разработкой акушерской тактики, медикаментозного лечения, комплексной диагностической программы, оптимальных сроков и методов родоразрешения, эффективных методов перспективного прогнозирования и профилактики не вызывает сомнений.

Цель: Разработать эффективный комплекс диагностических, лечебно-профилактических мероприятий, направленный на снижение ФПН и др. осложнений беременности, и улучшение перинатальных показателей у женщин с внутриутробным инфицированием.

Задачи:

1. Выявить особенности течения беременности и родов у женщин с признаками внутриутробного инфицирования с учетом комплексной этиопатогенетической терапии.
2. Установить влияние внутриутробного инфицирования на частоту возникновения вторичной фето-плацентарной недостаточности и изучить зависимость тяжести клинических проявлений фето-плацентарной недостаточности от проведенных лечебно-профилактических мероприятий.
3. Изучить состояние гуморального и клеточного звена иммунитета у беременных с внутриутробным инфицированием.
4. Изучить показатели гормонов и белков фето-плацентарной системы в сыворотке крови беременных с внутриутробным инфицированием.
5. Провести оценку функционального состояния плодов, ближайших и отдаленных результатов состояния здоровья и физического развития детей от матерей с внутриутробным инфицированием с

учетом проведенной комплексной этиопатогенетической терапии во время беременности.

6. Разработать эффективный диагностический комплекс мероприятий, позволяющий выявить внутриутробное инфицирование плода без применения сложных инвазивных методик.
7. Провести комплексные исследования морфо-функционального состояния плаценты от родильниц с внутриутробным инфицированием и определить значение проводимой медикаментозной терапии во время беременности на повышение адаптационно-компенсаторных резервов плаценты.
8. Создать на базе компьютерной программы нейронных сетей методику перспективного прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений у беременных с признаками внутриутробного инфицирования.

Научная новизна

Предложен новый методический подход к комплексной оценке состояния фето-плацентарного комплекса у беременных с внутриутробным инфицированием.

Выявлена зависимость частоты и степени тяжести хронической фето-плацентарной недостаточности у беременных с внутриутробным инфицированием от проводимых медикаментозных лечебно-профилактических мероприятий в гестационном периоде.

Впервые проведена оценка эффективности этиопатогенетической терапии у беременных с внутриутробным инфицированием на основании изучения ближайших и отдаленных результатов у детей группы высокого инфекционного риска.

Разработаны новые алгоритмы ведения беременности и родов, основывающиеся на данных комплексной оценки фето-плацентарного кровотока, у беременных с внутриутробным инфицированием.

Впервые с позиций клинической антропологии на базе компьютерных нейронных сетей разработана программа перспективного прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений у беременных с внутриутробным инфицированием.

Практическая значимость

Разработанная нами комплексная система диагностики и лечения внутриутробного инфицирования у беременных, а также алгоритмы действия при фето-плацентарной недостаточности инфекционного генеза, внедрены в работу ведущих родовспомогательных учреждений Красноярского края: клинического родильного дома № 5 г. Красноярска, Краевого реанимационно-консультативного центра, городских женских консультаций № 1, 2, 3.

Результаты исследований и вытекающие из них рекомендации используются в учебном процессе кафедры перинатологии, акушерства и

гинекологии и кафедры акушерства и гинекологии ФПК ППС Красноярской государственной медицинской академии.

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертационной работы были доложены на заседаниях Краевой Ассоциации перинатологов, акушеров и гинекологов (1995, 1999 год); 1-ом съезде Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины «Угрожающие состояния плода и новорожденного. Новые технологии в диагностике и лечении», Суздаль, 1995; Краевой конференции акушеров-гинекологов «Проблема планирования семьи в современном обществе, гормонотерапия в гинекологии», Красноярск, 1995; Международной конференции «Математическое моделирование и компьютерные технологии в современной медицине», Харьков, 1996; Краевой конференции акушеров-гинекологов «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии», Красноярск, 1996; Всероссийской конференции «Актуальные вопросы биомедицинской антропологии», Красноярск, 1997; Зональной конференции акушеров-гинекологов Сибири и Дальнего Востока «Влияние инфекции на плод, новорожденного и репродуктивную функцию женщин», Благовещенск, 1997; Республиканской научно-практической конференции «Инфекции плода, околоплодной среды и новорожденного», Красноярск, 1997; Научно-практической конференции «Перинатальная охрана плода и новорожденного», Барнаул – Белокуриха, 1997; 6-ом съезде акушеров-гинекологов и неонатологов республики Беларусь, Гомель, 1997; Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекции в акушерстве и гинекологии», Санкт-Петербург, 1998; Втором Международном конгрессе по интегративной антропологии, Винница, 1998; Краевой конференции врачей акушеров-гинекологов «Современные перинатальные технологии и проблемы репродуктивного здоровья женщин», Красноярск, 1999; Всероссийской научно-практической конференции «Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного», Екатеринбург, 1999.

По материалам диссертации выпущена 1 монография, опубликовано 64 печатных работы, утверждено 4 рационализаторских предложения.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на _____ стр. машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов исследования (глава 2), 6 глав результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Данные проиллюстрированы с помощью 57 таблиц и 35 рисунков. Библиографический справочник содержит 574 источника, из которых 316 отечественных и 258 зарубежных.

Искренняя благодарность, низкий поклон и светлая память моему Учителю – профессору Волкову Николаю Александровичу за поддержку и бескорыстную помощь в работе.

Положения, выносимые на защиту

1. Внутриутробное инфицирование отягощает течение беременности, в большом проценте случаев проявляется хронической фето-плацентарной недостаточностью и приводит к существенному возрастанию перинатальной заболеваемости и смертности.
2. Тяжесть инфекционного поражения новорожденных и дальнейшая заболеваемость детей зависит от синергического воздействия инфекционного фактора и фето-плацентарной недостаточности.
3. Комплексная оценка функционального состояния фето-плацентарного комплекса при внутриутробной инфекции, включая ультразвук, доплерографию, кардиотокографию, гормональные и иммунологические методы обследования, позволяет определить степень инфекционного поражения фето-плацентарной системы, тяжесть инфекционного пренатального поражения плода, выработать оптимальную акушерскую тактику в плане сроков и способов родоарзрения.
4. Проведение комплексного медикаментозного лечения, включающего этиопатогенетическую терапию и терапию, направленную на профилактику фето-плацентарной недостаточности, позволяет избежать многие осложнения гестационного процесса и получить достоверно лучшие перинатальные исходы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал исследования и методы

Для решения поставленных в работе задач было обследовано 531 беременных женщин, у которых изучены особенности течения беременности и пренатального развития плода, исходы родов и перинатальные результаты. Все обследованные были разделены на 2 основные и контрольную клинические группы.

Из числа обследованных пациенток в основную группу (А) вошли 429 беременных женщин группы высокого риска по развитию внутриутробного инфицирования, в ходе обследования которых выявлены возбудители перинатальных инфекций в виде моно- или микст-инфекций.

Пациентки основной группы были разделены на две подгруппы: А.1. - 204 беременных женщин, находившихся под нашим наблюдением и получивших курс этиопатогенетического лечения внутриутробного инфицирования во время беременности, и А.2. - 225 беременных женщин, не получивших этиопатогенетического лечения по поводу внутриутробного инфицирования (либо в связи с поздним обследованием на внутриутробное инфицирование и поступлением под наше наблюдение, либо в связи с отказом от медикаментозного лечения).

Пациентки из группы А.1. дополнительно были разделены еще на две подгруппы: А.1.2. - 115 беременных женщин, находившихся под нашим наблюдением и получивших первый курс этиопатогенетического лечения

внутриутробного инфицирования во втором триместре беременности и повторный подобный курс в третьем триместре, дополненный медикаментозной коррекцией возможной или развившейся фето-плацентарной недостаточности и А.1.1. - 89 беременных женщин, получивших один курс медикаментозного лечения внутриутробного инфицирования, как правило, в третьем триместре беременности.

Контрольную группу - В. составили 102 беременные женщины с не осложненным течением беременности, относящиеся к диспансерным группам здоровых или практически здоровых.

Во всех исследуемых группах преобладали ассоциации инфекционных патогенов внутриутробного инфицирования. Наиболее частыми являлись следующие сочетания: цитомегаловирус + вирус простого герпеса; цитомегаловирус + вирус простого герпеса + хламидиоз; хламидиоз + уреаплазмоз + кандидоз; хламидиоз + энтеробактериоз + кандидоз; цитомегаловирус + токсоплазмоз.

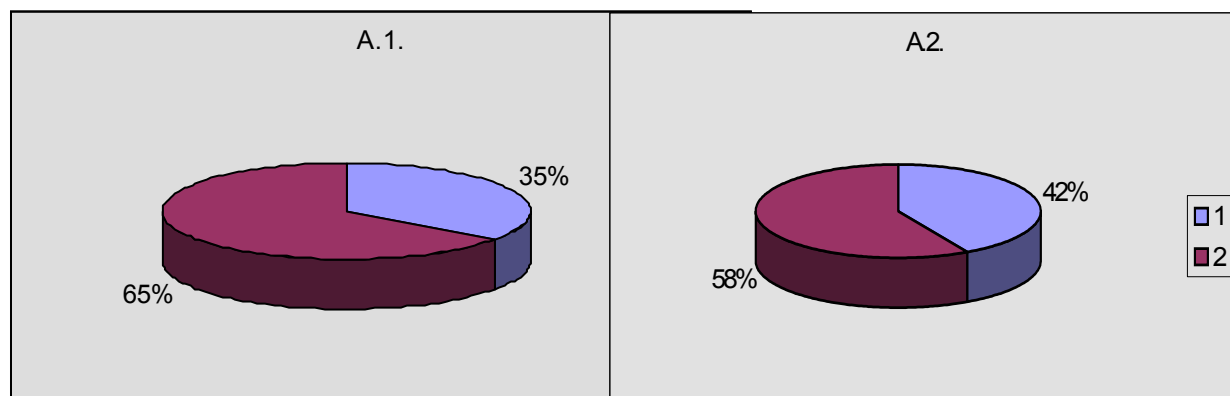


Рис. 1
Частота встречаемости микст- и моноинфекции TORCH-комплекса и исследуемых группах.

Примечание: 1 – микст-инфекции; 2 – моноинфекции.

Нами установлено, что в основных группах беременные с внутриутробным инфицированием достоверно чаще по сравнению с контрольной группой регистрировался IgM к соответствующим инфекциям, а так же высокие титры IgG. Таким образом, в случае цитомегаловирусной, герпетической и хламидийной инфекцией, не только острые, но и хронические формы, являются причиной инфекционного поражения фето-плацентарного комплекса.

Весь комплекс лечебно-профилактических мероприятий был направлен на устранение IgM и снижение до нормативных значений IgG.

Методы исследования

Обследование на внутриутробные инфекции: в нашей работе использовались следующие методики лабораторной диагностики внутриутробного инфицирования: иммуноферментный анализ - для

обнаружения специфических антител к вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, вирусу краснухи, хламидиям, токсоплазмам; метод ДНК - зондирования - для антигенной диагностики вируса простого герпеса и цитомегаловируса; полимеразно-цепная реакция - для антигенной диагностики вируса простого герпеса, цитомегаловируса, хламидиоза, микоплазмоза, токсоплазмоза, краснухи, кандидоза; бактериологическое исследование - для диагностики грамположительных и грамотрицательных бактерий (энтеробактерий), стрептококков группы В.

Определение специфических антител классов IgG и IgM методом иммуноферментного анализа осуществлялась при помощи диагностических тест систем "HUMAN" (Германия), "ImmunoCamb", "Orgenics" (Израиль), "Вектор Бест" (Россия), "SANOFI Diagnostics Pasteur" (Франция).

ДНК-зондирование

Определение антигена ДНК осуществлялось энзимогибридизационным методом ДНК-зондирования с помощью тест систем для выявления ДНК вируса простого герпеса и цитомегаловируса того же производства. Метод молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот для детекции вирусной ДНК, основан на взаимодействии вирусных генных зондов, представляющих собой рекомбинированную плазмидную ДНК, содержащую фрагменты геномов вирусов в функциональном отношении соответствующих типоспецифическим вирусным детерминантам гликопротеида D и G, с оригинальными фрагментами ДНК в клиническом материале.

ПЦР (PCR) диагностика

Основу метода составляет полимеразно-цепная реакция. Полимеразно-цепная реакция - это метод, который позволяет найти в исследуемом материале небольшой участок генетической информации любого микроорганизма среди огромного количества других участков и многократно размножить его.

Определение возбудителя при помощи полимеразно-цепной реакции - метода проводили в сыворотке крови, околоплодных водах, в отделяемом из цервикального канала шейки матки и влагалища.

Диагностика урогенитального хламидиоза и урогенитального уреаплазмоза

Диагноз урогенитального хламидиоза и урогенитального уреаплазмоза подтверждался обнаружением хламидий и уреаплазм в прямом иммунофлюорисцентном тесте (ПИФ); он проводился с использованием наборов "Chlamyset" фирмы "Orion Diagnostika", а так же тест - систем "Хламоскрин" и "Хламоскрин-2". Высокая специфичность моноклоальных антител позволяла диагностировать наличие элементарных телец и ретикулярных телец хламидий. Диагноз считали положительным, если в препарате удавалось обнаружить не менее 10 не вызывающих колонии телец хламидий.

При обследовании пациенток методом иммунофлюорисцентного анализа выделялись антитела классов А, М и G. Для этого использовались наборы "Immunocomb" фирмы "Orgenics" (Израиль). Острая форма инфекции

подтверждалась при обнаружении антигенов возбудителей в клетках цервикального канала и определении у больных антител классов Ig A и IgM при отсутствии IgG.

Микробиологические исследования

В качестве исследуемого материала использовались околоплодные воды и содержимое цервикального канала. Забор околоплодных вод производили путем трансабдоминального амниоцентеза, проводимого под местным обезболиванием и контролем ультразвукового исследования. Забор содержимого цервикального канала проводился с помощью стерильных ватных тампонов.

Мазки готовили на чистых обезжиренных предметных стеклах и окрашивали по методу Грама (в модификации Коре / off). Параллельно с бактериоскопией проводился посев исследуемого материала на комплекс питательных сред: 5 % кровяной агар, желточно-солевой агар (ЖСА), среду Эндо и жидкую среду для контроля стерильности (СКС).

Околоплодные воды сеяли в объеме 0,1 мл на плотные питательные среды (кровяной агар, желточно-солевой агар, среду Эндо) и в объеме 1 мл на среду для контроля стерильности. Посев содержимого цервикального канала на плотные среды производился содержимым второго тампона методом “штрих с площадкой”, а затем тампон помещался в среду для контроля стерильности.

Иммунологические методы исследования

Определение показателей клеточного иммунитета проводилось по общепринятой методике В. С. Кожевникова (1983).

Определяли формулу крови, абсолютное и относительное содержание Т- и В- лимфоцитов. Общее количество Т - лимфоцитов оценивали методом тЕ - РОК; содержание малодифференцированных Т- лимфоцитов методами сЕ-, аЕ- и кЕ-РОК. Субпопуляционный состав Т- лимфоцитов определяли методом тотального Е-розеткообразования (M. Jordan et al., 1972). Количество клеток, содержащих Т-индукторы / хелперы, определяли в тесте ранних Е-РОК (В. П. Лозовой и соавт., 1986; D.T. You., 1975). Число малодифференцированных Т - лимфоцитов определяли методом комплексного и стабильного Е-розеткообразования.

На основании исследований свойств поверхностных белков (аффинности, экспрессии, шеддинга, резорбции), зависимости этих свойств от процессоров дифференцировки и функционирования иммунокомпетентных клеток, в частности, на основании зависимости свойств Е-рецептора от дифференцировки и функционального состояния Т-лимфоцитов, идентифицированы различные субклассы Т-клеток. Помимо метода розеткообразования для определения параметров клеточного иммунитета использовался и метод проточной лазерной цитофлуориметрии при помощи прибора – цитометра “FFCS Calibur” американской компании Becton Dickinson и программы “Timbucti”.

Концентрация иммуноглобулинов классов А, М и G в сыворотке крови определялась методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini.

Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оценивали методом преципитации в полиэтиленгликоле (V. Haskova et al. 1978). Использовали полиэтиленгликоль 6000 с концентрацией 3,75 % раствора.

Оценку фагоцитоза проводили по поглотительной способности гранулоцитов крови по отношению к частицам латекса, а фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови с помощью НСТ - теста по методу М. Е. Виксмана, А. Н. Маянского (1979).

Биолюминисцентным методом с бактериальной люцифразой в лимфоцитах, выделенные из периферической крови пациенток, определялась активность НАД (Ф) - зависимых ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, НАД и НАДФ - зависимых малатдегидрогеназ и изоцитратдегидрогеназ, а так же глутатиондегидрогеназ (Г6ФДТ, Г3ФДТ, ЛДГ, НАДМДГ, НАДФМДГ, НАДГДГ, НАДФГДГ, НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ и ГР) (А. А. Савченко, 1989).

Гормональные методы исследования

Для оценки эндокринной функции фето-плацентарной системы осуществляли определение в сыворотке крови беременных уровня альфа-фетопротейна, неконъюгированного эстриола и плацентарного лактогена. Обследование беременных проводили в гестационные сроки 10-12 и 16-20 недель, в случаях развития фето-плацентарной недостаточности - в срок гестации 24-28 недель, а в некоторых случаях по клиническим показаниям, и в более поздние сроки.

При интерпретации полученных результатов за верхнюю границу нормы принимали отклонения концентрации гормонов, в 2 раза превышающие среднеарифметическое значение для данного срока беременности (2 МоМ), за нижнюю границу нормы - величину в 2 раза меньшую, чем среднеарифметическое значение.

При выявлении отклонений уровня гормонов от регионарной нормы определяли концентрацию альфа-фетопротейна, неконъюгированного эстриола, плацентарного лактогена в динамике. Определение концентрации неконъюгированного эстриола и плацентарного лактогена в сыворотке крови беременных женщин определяли в лаборатории ИХМИ КрасГМА при помощи стандартных наборов "Стерон - Ез-125 Г" и "Рио-ПЛ-125" радиоиммунологическим методом, концентрацию альфа-фетопротейна - иммуноферментным методом с помощью тест - систем фирмы "Диаплюс".

Ультразвуковая диагностика

Ультразвуковые исследования фето-плацентарного комплекса проводили при помощи сканеров, работающих в реальном масштабе времени по принципу серой шкалы. Работа выполнялась на аппаратах "Aloka - SD 500" (Япония) и "Sim - 5000 plus" (Италия) с использованием конвексных и секторальных трансдюссеров частотой 3,5 и 5 МГц.

Ультразвуковое исследование фето-плацентарного комплекса во II и III триместрах беременности включало в себя: проведение расширенной УЗ фетометрии, плацентографии, оценку количества околоплодных вод, определение степени зрелости легочной ткани, выявление ультразвуковых маркеров внутриутробного инфицирования, пренатальную диагностику задержки внутриутробного развития плода.

На основании проведенной расширенной ультразвуковой фетометрии, при помощи специальной компьютерной программы (В. Н. Демидов, 1992), устанавливали: гестационный срок, соответствие ультразвуковых фетометрических параметров исследуемого плода предполагаемому сроку беременности, задержки внутриутробного развития плода с определением степени ее тяжести, расчет предполагаемой массы и длины плода.

Ультразвуковая плацентография включала в себя определение локализации плаценты, измерение ее толщины, установление степени зрелости плаценты и оценку структурных изменений в плаценте:

- а) определение локализации плаценты.
- б) измерение толщины плаценты.
- в) определение степени зрелости плаценты.
- г) оценка эхоструктуры плаценты.

Ультразвуковое определение околоплодных вод производили с использованием методик, предложенных в 1984 году Р. Chamberlain и в 1987 году J. Phelan с соавт.:

а) Определение количества околоплодных вод методом J. Phelan (1987), для чего вычисляли амниотический индекс. Амниотический индекс вычисляли как сумму четырех полученных измерений в условных квадрантах матки. Нормативные значения индекса в различные сроки беременности определяли по разработанному перцентильному график;

б) определение количества околоплодных вод на основании измерения наибольшего вертикального размера свободного водного кармана. Чаще всего измерение кармана околоплодных вод производили в верхнем правом квадранте (в дне матки и правом ее углу). Интерпритацию полученных данных производили по классификации, предложенной Р. Chamberlain с соавт. в 1984 году.

Допплерометрия

Допплерографические исследования выполняли при помощи аппарата "Sim - 5000 plus" (Италия), оснащенного черно-белым доплеровским блоком с использованием в работе фильтров 50 - 200 Гц. Исследования кривых скоростей кровотока осуществляли в маточных артериях, артериях пуповины и аорте плода. При проведении доплерометрического исследования, в выше перечисленных артериальных сосудах, определяли качественные показатели кровотока: систоло-диастолическое отношение, индекс резистентности и пульсационный индекс.

Кардиотокография

Кардиотокографические исследования проводились при помощи прибора "ТОИТУ" (Япония). Все исследования выполнялись в сроках

беременности после 34 недель. Использовалась методика непрямой кардиотокографии, когда при помощи одного - ультразвукового датчика регистрировалась сердечная деятельность плода, а другого - тензометрического отмечалась его двигательная активность. Анализ кардиотокограммы включал оценку следующих параметров: основная базальная частота сердечных сокращений; вариабельность базального ритма; частота осцилляций; амплитуда базальной частоты сердечных сокращений; акцелерации; децелерации; нестрессовый тест.

Анализ результатов кардиотокографии исследования проводили на основании визуальной оценки кардиотокографической кривой, оценки реактивности плода по данным нестрессового теста и подробного изучения кардиотокографической кривой с применением оценочной шкалы (W. Fisher et al., 1978).

Антропометрические исследования беременных женщин

Антропометрические измерения женщин с последующим соматипированием проводились с помощью антропометрических инструментов по методике, описанной в пособии В. В. Бунака "Антропометрия" и принятой в 1941 году в НИИ антропологии в МГУ им. М. В. Ломоносова.

В протоколе антропометрического обследования женщин фиксировали следующие параметры: рост и масса тела, семь поперечных размеров (включая размеры большого таза - *distancia spinarum*, *distancia cristarum*, *distancia trochantericum*, *conjugata externum*), восьми обхватных размеров, четырех диаметров эпифизов и толщин девяти кожно-жировых складок (плеча сзади, плеча спереди, предплечья, спины, грудной клетки, живота, над гребнем подвздошной кости, бедра, голени).

Конституционный тип женщин определяли на ранних сроках беременности по результатам первого антропометрического исследования. Применялась схема соматотипирования женщин В. П. Чтецова с соавт. (1979), с использованием классификации и терминологии И. Б. Галанта.

Оценка состояния здоровья и физического развития новорожденных.

Всем новорожденным проводили клиническое, лабораторное, инструментальное обследования по общепринятым в педиатрической практике методике (Вельтищев Ю. Е., Игнатова М. С., 1989).

Наряду с общепринятыми в педиатрии раннего возраста применялись и дополнительные методы обследования новорожденных:

Оценка степени риска внутриутробного заражения плода по данным антенатального анамнеза с расчетом соответствующего коэффициента (Лозовская Л. С. с соавт., 1992);

Нейросонографическое исследование.

Нейросонографические исследования выполнялись при помощи высокочастотных секторальных датчиков 5, 0 и 7,5 Мгц по общепринятой методике М. I. Levene et al. (1985) и W. Baerts, M. Meradji (1985) с использованием 9 срезов (6 коронарных, сагитального, парасагитального и аксиального).

Помимо изучения анатомических структур головного мозга новорожденных фиксировались патологоанатомические изменения: кровоизлияния (пери- и интравентрикулярные, субарахноидальные, субдуральные), врожденные аномалии развития, гипоксическо - ишемическое поражение головного мозга, вентрикуломегалию и др.

Комплексное антропометрическое обследование новорожденных

Все измерения проводились в первые сутки после рождения в положении детей лежа стандартным набором антропометрических инструментов по методике В. В. Бунака в модификации А. Б. Ставицкой и Д. И. Арон (1959).

Результаты антропометрических исследований включали в себя следующие измерения: длины и массы тела, девяти поперечных (лобно-затылочный размер и бипариетальный размеры головы, ширины плеч, поперечного и передне-заднего размеров грудной клетки, d. sp., d. cr., d. tr., c. ext.) и девяти обхватных размеров (голова, грудной клетки, живота, плеча, предплечья, запястья, бедра, голени, ягодиц), четырех диаметров дистальных эпифизов конечностей (плеча, предплечья, бедра, голени), длины сегментов конечностей (плеча, предплечья, бедра, голени и стопы) и толщины одиннадцати кожно-жировых складок (на щеке, грудной клетке, животе, на задней поверхности шеи, спине, плече спереди и сзади, предплечье, бедре, голени и над гребнем подвздошной кости).

Проводили расчет массо-ростового коэффициента (МРК) по формуле:

$$\text{МРК} = M / L,$$

где M - масса тела (г), L - длина тела (см).

Количественную оценку компонентного состава тела новорожденных (костная, мышечная и жировая масса) проводилась по методу J. Matejka и сопровождалась подсчетом как абсолютного так и относительного их количества (в процентах к массе тела).

Морфологическое изучение последов

Изучение плаценты начинали сразу после ее отделения, в отдельных случаях после сохранения ее в холодильнике при температуре 4°C, но не более одних суток. Всего проведено 130 исследований плацент. В своей работе руководствовались стандартизированным методом А.П.Милованова и А.И.Брусиловского (1986) и А.В.Цинзерлинга (1988).

Органометрия плаценты: производили определение массы плаценты путем взвешивания, без оболочек, с культей пуповины не более 1 см. Объем плаценты измеряли по объему вытесненной воды в мерном цилиндре. Площадь плаценты определяли по контуру отпечатка ее материнской поверхности с помощью миллиметровой бумаги. Вычисляли плацентарно-плодовый коэффициент - отношение массы плаценты к массе плода.

Макрометрия плаценты: осматривали ткань свежей плаценты оценивали в процентах удельную долю явно нерабочих зон, то есть видимых инфарктов, кровоизлияний, известковых отложений и кист по отношению к нормальной паренхиме.

Морфометрия плаценты: при помощи светового микроскопа фирмы «Цейс» и стереометрической сетки Г.Г.Автондилова (1990) определяли фракционный состав плаценты: хориальной пластинки, базальной пластинки, межворсинчатого пространства, материнского фибриноида, стромы ворсин, плодового фибриноида, сосудистого русла всех ворсин, эпителия синцитиальных почек, синцито-капиллярных мембран, периферического трофобласта, и объема патологических участков, учитываемого в едином показателе. Абсолютные параметры терминальных ворсин и сосудов получали при помощи измерительной линейки, откалиброванной для каждого увеличения. Во всех случаях подсчитывали не менее 750 точек в каждой из полученных зон.

Клинико-статистический анализ

Математическая и статистическая обработка полученных в ходе исследований данных проводилась на персональной ЭВМ IBM PC Pentium-II с использованием стандартных пакетов программ (Statistica 5.0; SPSS 7.0). Статистическая обработка исследуемого материала включала обработку всей базы данных с частотным анализом полей с дискретными и непрерывными значениями (N , $M \pm m$, δ , минимальные и максимальные значения, асимметрия и эксцесс, - где N - число наблюдений, M - среднее арифметическое, m - ошибка средней арифметической, δ - среднее квадратическое отклонение). Достоверность различий, полученных результатов оценивалась по t - критерию Стьюдента (для рядов с нормальным распределением) и дополнительно непараметрическими методами (по критерию Ван Дер Вардена) для рядов с распределением, отличным от нормального.

Для создания компьютерной экспертной системы перспективного прогнозирования осложнений беременности и родов при внутриутробном инфицировании, вероятность инфекционного поражения плода и новорожденного, развития фето-плацентарной недостаточности использовалась технология нейросетевых медицинских экспертных систем. Экспертная система консультировалась с помощью программы StatInfo - 98 "NeuroMaster" (последняя версия нейроэмулятора "MultiNeuron"), разработанной на кафедре медицинского страхования, маркетинга и менеджмента Красноярской медицинской академии (д.м.н. Россиев Д.А., 1996).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с поставленными в работе задачами нами было обследовано 429 беременных женщин с внутриутробным инфицированием и 102 практически здоровых беременных без признаков инфицирования. Изучены данные о возрасте, экстрагенитальной патологии, предыдущих беременностях и родах, акушерско-гинекологическом анамнезе.

В зависимости от проводимого этиопатогенетического лечения, все беременные были разделены на две группы. В первую группу А.1. вошли 204 женщины, которым в течение гестационного процесса проводилась медикаментозное лечение по поводу внутриутробного инфицирования. Вторую

группу А.2. составили 225 женщин с внутриутробным инфицированием, по тем или иным причинам не получавшие подобного лечения во время беременности.

Возраст обследованных женщин из группы высокого инфекционного риска находился в пределах от 16 до 42 лет при значительной доле 18-25 летних. Средний возраст в группе А.1. составлял $24,3 \pm 5,2$ года; в группе А.2. – $25,17 \pm 5,9$ лет, в группе контроля (В.) – $24,7 \pm 4,9$ лет.

При анализе данных гинекологического анамнеза выявлена более высокая частота хронических воспалительных заболеваний придатков матки в группах инфицированных беременных (А.1. – 17,6%; А.2. – 20,8%; $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (в группе В. – 11,7%); хронического эндометрита (соответственно: 5,8%; 7,1% и 0%; $p < 0,05$); кольпитов неспецифической этиологии (соответственно: 42,15%; 36,4% и 7,8%; $p < 0,05$).

Мощным дестабилизирующим фактором во взаимоотношениях между матерью и плодом является экстрагенитальная патология. Результаты проведенных нами исследования показали, что у беременных из основных групп (А.1. и А.2.) инфицированных женщин достоверно чаще регистрировались хронические экстрагенитальные заболевания воспалительного характера, чем в контрольной группе: хронический гастрит (соответственно: 36,2%; 26,2% и 24,5%; $p < 0,05$); хронический холецистит (соответственно: 9,3%; 12,4% и 6,8%; $p < 0,05$); хронический гепатит (соответственно: 6,3%; 5,7% и 4,9%; $p < 0,1$); хронический тонзиллит (соответственно: 21,5%; 28,4% и 12,7%; $p < 0,05$); хронически воспалительные заболевания почек (соответственно: 18,6%; 24,4% и 6,86%; $p < 0,05$).

Известно, что длительно текущие хронические воспалительные экстрагенитальные заболевания, вызывают изменения гомеостаза и изменения в иммунной системе (Агаджян Н.А., Таршин В.И., 1994; Лесков В.П. с соавт., 1997; Стрижаков А.Н. с соавт., 1990). Становится очевидным, что у беременных женщин на фоне естественного иммунодефицита, хронические экстрагенитальные заболевания являются дополнительным фактором, усугубляющим уже имеющийся гестационный иммунодефицит. В этих условиях слабо патогенные и мало вирулентные инфекционные агенты TORCH-группы представляют существенную опасность для плода.

В результате проведенного комплексного обследования беременных на внутриутробные инфекции, была выявлена ведущая роль ассоциативного воздействия TORCH-инфекций на фетоплацентарный комплекс. Так в группе инфицированных женщин А.1. частота выделения микст-инфекций составляла 65%; в группе А.2. – 58%. Наиболее частыми ассоциантами являлись следующие микроорганизмы: цитомегаловирусы, вирусы простого герпеса, хламидии и грибы рода *Candida*.

Проведена клиническая оценка гестационного процесса у женщин с признаками внутриутробного инфицирования, получивших комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленного на борьбу с инфекцией и профилактику возможных осложнений со стороны плаценты, и у женщин, не получавших аналогичное лечение. Обследование проводили в динамике прогрессирующей беременности на различных ее сроках. У беременных в

группе А.2. достоверно чаще, чем в группе А.1. регистрировались следующие осложнения: угроза прерывания во второй половине беременности (56,9% и 45,1%; $p < 0,05$), гестоз второй половины беременности (23,6% и 28,8%; $p < 0,05$); многоводие (17,3% и 15,6%; $p < 0,05$); маловодие (13,3% и 7,3%; $p < 0,05$); гестационный пиелонефрит (76,4% и 61,7%; $p < 0,05$); задержка внутриутробного развития плода (30,2% и 16,6%; $p < 0,05$).

Наглядной демонстрацией эффективности медикаментозной профилактики тяжелых осложнений беременности направленной на полноценное развитие фето-плацентарного комплекса являются данные о частоте такого осложнения беременности, как фето-плацентарная недостаточность у обследованных нами женщин. Так в группе беременных с внутриутробным инфицированием, не получавших медикаментозного лечения хроническая фето-плацентарная недостаточность развивалась в 5 раз чаще, чем в контрольной группе (74,6% и 14,7%; $p < 0,05$), в то же время у беременных с внутриутробным инфицированием, получивших лечение в полном объеме частота этого осложнения превышала данные в контрольной группе в 2,3 раза (34,8% и 14,7% $p < 0,05$).

Современный этап развития медицины, базируясь на внедрении инструментальных диагностических технологий, позволяет своевременно выявлять клинические проявления фето-плацентарной недостаточности, большинство из которых носят функциональный характер.

На основании ультразвуковых исследований установлено, что в группе беременных с внутриутробным инфицированием, независимо от проводимых мероприятий темпы роста основных параметров плода, такие как бипариетальный размер головки, лобно-затылочный размер, длина бедра, длина плеча, диаметр сердца, достоверно не отличались от аналогичных показателей в контрольной группе и соответствовали нормативным значениям (10-90 перцентиль). Измерение среднего диаметра живота плодов по мере прогрессирующей беременности позволило нам установить, что в группе беременных с внутриутробным инфицированием, не получавших этиопатогенетического лечения, наблюдалось заметное отставание динамики роста диаметр живота в среднем на 1-2 недели от нормативных значений, что можно расценивать как задержка внутриутробного развития плода I степени. Это же подтверждает вычисление интегральных показателей фетометрии, таких как длина бедра / окружность живота и окружность головы / окружность живота. Выявлены статистически достоверные различия средних показателей диаметр живота, начиная с 30 недели беременности в группах А.2. и В ($p < 0,05$), в то время как в группах А.1. и В таких различий не было выявлено. Клинические проявления хронической фето-плацентарной недостаточности у беременных с внутриутробным инфицированием в виде задержки внутриутробного развития плода, возникающие после 30-недели беременности свидетельствуют об истощении компенсаторно-приспособительных реакций фето-плацентарной системы.

Известно, что основную атаку инфекционных патогенов, стремящихся проникнуть к плоду, принимает на себя плацента, независимо от путей инфицирования.

Результаты ультразвуковой плацентографии, проведенной в динамике прогрессирующей беременности в обследуемых группах женщин, позволяют нам утверждать, что внутриутробное инфицирование приводит к многочисленным органическим изменениям во всех отделах плаценты, что является отправной точкой развития вторичной фето-плацентарной недостаточности. Подтверждением этого является то, что в группах инфицированных женщин достоверно чаще при ультразвуковом исследовании регистрировали увеличение толщины плаценты, варикозное расширение кровеносных сосудов и межворсинчатого пространства, гиперэхогенные включения в паренхиме плаценты, контрастирование базальной пластинки, преждевременное старение плаценты (таб. 1).

Таблица 1

Результаты ультразвуковой плацентографии

Показатель	Группа А.1. (n-150)		Группа А.2. (n-150)		Группа В (n-102)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отек плаценты (увеличение толщины)	84	52,6*	91	60,6*	24	23,5
Варикозное расширение сосудов плаценты и МВПР	112	74,6*	131	87,3*	32	31,4
Гиперэхогенные включения в паренхиме плаценты	86	57,3**	73	48,6**	6	5,8
Повышение эхогенности и неоднородная гомогенность	98	65,3**	104	69,3**	12	11,7
Контрастирование базальной пластинки	22	14,7	25	16,6*	13	12,7
Преждевременное старение плаценты	21	14,0*	43	28,6**	5	4,9

Примечание: достоверность различий в группах А.1. и А.2. по сравнению с контрольной группой * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Заслуживает внимание тот факт, что все выше перечисленные эхографические маркеры, свидетельствующие об органических изменениях в плаценте при внутриутробном инфицировании, значительно реже наблюдались у женщин, получивших адекватное и своевременное этиопатогенатическое лечение, направленное не только против самой инфекции, но и вместе с тем против возможных ее осложнений и в частности фето-плацентарной недостаточности.

Достоверным методом диагностики фето-плацентарной недостаточности является доплерометрия. Проведенные нами доплерометрические исследования кровообращения в маточных артериях, артерии пуповины аорте плода у беременных с внутриутробным

инфицированием, позволили выявить определенные изменения качественных показателей (систола-диастолического отношения, индекса резистентности) в сторону их увеличения в группе беременных с внутриутробным инфицированием, не получавшие специфического лечения. В группах беременных с внутриутробным инфицированием, получавших медикаментозное лечение, а также у не инфицированных беременных, значения индексов сосудистой резистентности находились в пределах нормативных значений. Подобные показатели доплерометрии регистрировались с 28 до 36 недель беременности.

При хронической фето-плацентарной недостаточности, особенно сопровождающейся выраженной задержкой внутриутробного развития плода, происходит повышение сосудистой резистентности в артериях пуповины, численные значения индексов сосудистой резистентности увеличиваются, так как возникают нарушения микроциркуляции в спиральных артериях миометрия и сосудах плодовой части плаценты (Савченко И.Ю., 1992; Гудмудесон С., 1994; Медведев М.В., 1996; Geretsen G. et al., 1981; Trissa T et al., 1994).

В наших исследованиях патологические доплерограммы, проявляющиеся увеличением СДО и ИР в артерии пуповины, регистрировались достоверно чаще с 30 до 40 недель беременности в группе беременных с внутриутробным инфицированием, не получавших этиопатогенетического лечения. В группах беременных, получавших такое лечение, показатели доплерометрии в артериях пуповины также превышали нормативные значения, хотя и не носили такого выраженного характера.

Результаты доплерометрии в аорте плода, позволяют нам говорить, что изменения кровообращения в этом кровеносном сосуде, прежде всего, свидетельствуют о нарушении собственно фетального кровообращения, то есть более тяжелом гипоксическом поражении всего фето-плацентарного комплекса. Тот факт, что нарушения кровообращения по данным доплерометрии регистрировались достоверно чаще в группе беременных с внутриутробным инфицированием А.2. в последние недели беременности - 37-40 недель, по-видимому, объясняется истощением резервов компенсации фето-плацентарного комплекса.

Метод не прямой кардиотокографии является информативным в диагностике нарушений функционального состояния плода и в частности хронической гипоксии плода, обусловленной плацентарной недостаточностью. В наших исследованиях получены результаты, основанные на достоверных различиях значений таких показателей как вариабельность частоты сердечных сокращений, среднее число акцелераций, амплитуда акцелераций, среднее число децелераций, продолжительность децелераций, которые свидетельствуют о более высокой частоте хронической гипоксии плода у беременных с внутриутробным инфицированием (таб. 2)

Таблица 2

Средние параметры кардиотогкографии в группах беременных с
внутриутробным инфицированием

Показатели КТГ	Группа А.1 (n-77)	Группа А.2. (n-98)	Группа В (n-102)
Базальная ЧСС (уд/мин)	145,2 ± 3,2	147,3 ± 4,7	143,7 ± 2,9
Вариабельность ЧСС (уд/мин)	12,3 ± 0,5	8,0 ± 0,9*	13,7 ± 0,7
Среднее число акцелераций за 1 час	12,7 ± 0,8	7,1 ± 0,7*	13,1 ± 0,7
Амплитуда акцелераций (уд/мин)	26,2 ± 1,2	16,3 ± 0,5*	23,6 ± 1,1
Продолжительность акцелераций (мин)	8,3 ± 0,6	5,7 ± 0,5*	9,8 ± 0,7
Среднее число децелераций за 1 час	0,1 ± 0,01*	1,8 ± 0,1*	0,05 ± 0,002
Глубина децелераций (уд/мин)	17,0 ± 0,2	19,6 ± 0,8*	16,0 ± 0,1
Продолжительность децелераций (сек)	18,0 ± 0,2*	19,8 ± 0,8*	17,4 ± 0,1

Примечание: где * - достоверность различий по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$.

Достоверно чаще хроническая гипоксия плода выявлялась у беременных с внутриутробным инфицированием, не получавших специфического лечения, по сравнению не только с группой здоровых беременных, но и с группой инфицированных беременных, получавших полный курс медикаментозного лечения. Более высокая частота гипоксических состояний плода у женщин с внутриутробным инфицированием, еще раз свидетельствует о том, что инфекционный процесс во время беременности часто приводит к развитию фето-плацентарной недостаточности.

Оценка гормональной функции плаценты при внутриутробном инфицировании выявила те же закономерные изменения показателей неконъюгированного эстриола, альфа-фетопротеина, плацентарного лактогена, что и при патологической беременности другого генеза.

Наиболее часто встречалось изолированное снижение неконъюгированного эстриола.

Прослеживая динамику этого показателя по триместрам беременности, мы обратили внимание на то, что в группах инфицированных беременных низкий эстриол в I и II триместрах беременности встречался с примерно одинаковой частотой (25,4% и 30,0% - соответственно), увеличиваясь

к концу II триместра в 15,-2 раза, и оставался на высоком уровне в III триместре беременности в группе беременных А.2, не получавших медикаментозное лечение.

После проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий этот показатель значительно снижался в группе с внутриутробным инфицированием – А.1. за счет нормализации гормональных показателей у 13,4% беременных. В определенной степени этот процесс обеспечивается за счет компенсаторных реакций, определяющихся следующим соотношением гормонов: $E_3 \downarrow$ АФП \uparrow ПЛ \downarrow . Эти изменения встречались в 2,2 раза чаще в группе А.1., чем в группе А.2., в которой увеличивалась частота соотношения гормонов: $E_3 \downarrow$ АФП \downarrow ПЛ \downarrow , указывающая на серьезное страдание фето-плацентарной системы.

Результаты изучения иммунного статуса у беременных с внутриутробным инфицированием свидетельствуют о наличии при этом иммунодефицитного состояния, проявляющегося лимфоцитопенией, уменьшением объема иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, угнетением функции фагоцитарного звена иммунной системы.

В наших исследованиях установлено, что при беременности, осложненной внутриутробным инфицированием, изменений в иммунных показателях носят более выраженный характер, чем у здоровых беременных женщин.

Значения СД3-лимфоцитов снижаются до значений достоверно меньших, чем у здоровых беременных, с минимальными показателями в 9-16 и 33-40 недель. Значения СД4-лимфоцитов снижаются на порядок больше, чем у здоровых беременных, с отсутствием разницы значений в различные сроки беременности.

СД8- повышаются по сравнению с небеременными женщинами с максимальными значениями в 13-16 и 33-36 недель, но достигают значений меньших, чем у здоровых беременных женщин. К предполагаемому сроку родов у инфицированных беременных уровень СД8 возрастает, в то время как у здоровых беременных снижается, следовательно, послеродовой период у беременных с внутриутробным инфицированием характеризуется выраженной иммунодепрессией.

В группе беременных женщин с внутриутробным инфицированием высокий уровень Т-супрессоров/цитотоксических и снижение Т-хелперов/индуктофов сохраняется до последней недели беременности, поэтому соотношение СД4/СД8 у них в 1,13 раза ниже, чем у здоровых беременных. Это свидетельствует о преобладании иммунодепрессивных процессов к моменту родов у женщин с внутриутробным инфицированием.

Количество бЕ-РОК и сЕ-РОК во время беременности увеличено по сравнению с максимальными значениями в 13-16 и 37-40 недель. Следовательно, беременность у женщин с ВУИ протекает на фоне усиления клеточной эффекторной функции Т-лимфоцитов. Значения аЕ-РОК у беременных с внутриутробным инфицированием достоверно ниже, чем у здоровых беременных женщин.

Следовательно, характерный для беременности транзиторный вторичный иммунодефицит, индуцированный внутриутробными инфекциями, приводит к дисфункции антиген-неспецифических Т-хелперов и депрессии Т-клеточного иммунитета. В сроки 5-8, 13-16 и 37-40 недель беременности, характеризующиеся усилением клеточной эффекторной функции, повышением малодифференцированных Т-клеток, супрессорная активность, возможно, является защитой от аутоагрессии и механизмом, способствующим пролонгированию беременности в инфицированном организме матери.

Содержание ЦИК, достоверно повышенное в течение всей беременности имеет критические периоды в 5-8 и 37-40 недель, когда значения данного показателя становятся максимальными. Это позволяет рассматривать внутриутробное инфицирование у беременных как патологию иммунокомплексов.

В динамике уровня иммуноглобулинов сыворотки крови (IgG, IgM, IgA) у беременных с внутриутробным инфицированием существуют следующие особенности. Концентрация IgG с увеличением срока беременности уменьшается. Однако, в 5-8, 13-16 и 37-40 недель беременности зафиксированы максимальные «пиковые» значения IgG. Иммуноглобулины класса IgM также имеют три «пиковых» уровня концентрации в 5-8, 13-16 и 37-40 недель, а в другие сроки не отличаются от показателей небеременных женщин. Значения IgA снижаются в первую половину беременности с минимальными значениями в 13-16 недель, в то время как для здоровых беременных характерно увеличение IgA с самых ранних сроков. Учитывая функции антител класса А (агрегация микробов, их сорбция на поверхности слизистых с одновременным угнетением размножения), можно предположить, что защитные функции слизистых оболочек у беременных с внутриутробным инфицированием снижены. Это может провоцировать обострение хронической инфекции урогенитального тракта и повышенную восприимчивость к инфекционным заболеваниям.

Таким образом, в 5-8, 13-16 и 37-40 недель у беременных женщин с внутриутробным инфицированием отмечается неадекватная реакция гуморального звена иммунной системы. Эти периоды, характеризующиеся наиболее выраженным иммунным неблагополучием, являются критическими при беременности с внутриутробным инфицированием. В 5-8, 13-16 недель наиболее часто отмечается угроза прерывания беременности. Кроме того, тем, что критическими являются последние недели беременности, можно объяснить большое число преждевременных родов в группе инфицированных беременных по сравнению с контрольной группой.

Состояние иммунодефицита, отмечаемое при внутриутробном инфицировании, сопровождается и метаболическими изменениями в лимфоцитах, что подтверждалось в наших исследованиях достоверным изменением активности ферментативных процессов в них.

В работах многих исследователей показано, что роды на фоне инфицирования протекают с большим количеством осложнений.

Таблица 3

Частота осложнений беременности у обследованных женщин

Осложнения беременности	Группа А.1. (n-204)	Группа А.2. (n-225)	Группа В
Угроза прерывания беременности в I половине	109 – 53,4*#	96 – 42,6*#	29 – 28,4
Угроза прерывания беременности во II половине	92 – 45,1*#	128 – 56,9*#	14 – 13,7
ИЦН	36 – 17,6*#	21 – 9,3*#	5 – 4,9
Гестоз I	76 – 37,2#	79 – 35,1	29 – 28,4
Гестоз II	34-16,6*#	42-19,1*#	8-7,8
Многоводие	32 – 15,6#	39 – 17,3#	8 – 7,8
Маловодие	15 – 7,3*#	30 – 13,3*#	5 – 4,9
ФПН	71 – 34,8*#	168 – 74,6*#	15 – 14,7
ЗВРП	34 – 16,6*#	68 – 30,2*#	13-12,8
Анемия I половины беременности	92 – 45,0	112 – 49,7#	44 – 43,1
Анемия II половины беременности	145 – 71,1#	161 – 71,5#	63 – 61,7
Пиелонефрит	18 – 8,8*#	35 – 15,5*#	2 – 1,95
ОРЗ, грипп	29 – 14,2*#	46 – 20,4*#	10 – 9,8
Кольпит	126-61,7	172-76,4	26 – 25,4

Примечание: * $p < 0,05$ достоверность различий в группе А.1. и А.2.; # $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

Имеются указания на высокий процент преждевременных родов при внутриутробном инфицировании (Башмакова А.С. с соавт., 1995; Сидельникова В.М. с соавт., 1996; Евтушенко И.Д., 1997; Arias F. et al., 1993). В наших исследованиях преждевременные роды в группе А.2. отмечались достоверно чаще, чем в группе беременных А.1. (27,2% и 7,9%; $p < 0,05$). Проведение двух курсов специфической медикаментозной терапии в течение беременности позволило добиться снижения преждевременных родов до уровня этого показателя в контрольной группе не инфицированных женщин.

При детальном изучении преждевременных родов в зависимости от срока гестации прослеживается увеличение частоты досрочного родоразрешения в группе обследованных А.2. в 22-27 недель в 100% случаев, в 20-33 недели – 85,7% случаев, когда перинатальные потери и заболеваемость новорожденных максимальные. В группе наблюдения А.1. большее количество преждевременных родов (78,1%) произошло при сроках гестации 34-37 недель, когда состояние плода можно оценивать как удовлетворительное, и его зрелость находится на более высоком уровне, чем до этого срока.

В родах у женщин с внутриутробным инфицированием достоверно чаще, чем в контрольной группе отмечались несвоевременное излитие околоплодных вод (А.1.- 37,9%; А.2. – 49,8%; В. – 34,3%, $p < 0,05$); аномалии родовой деятельности (соответственно: 30,4%, 36,9% и 29,4%, $p < 0,01$);

послеродовые кровотечения (15,6%, 30,2% и 2,9%, $p < 0,01$); материнский травматизм в родах (27,4%, 39,5% и 30,3%, $p < 0,05$).

При внутриутробном инфицировании отмечается высокий процент несвоевременного излития околоплодных вод, которое не только является частой причиной преждевременных родов, но и отягощает течение срочных родов, приводит к развитию аномалий родовой деятельности и инфекционных осложнений в послеродовом периоде.

Внутриутробное инфицирование, реализуясь через хроническую фето-плацентарную недостаточность может приводить к аномалиям родовой деятельности за счет серьезных метаболических изменений в плаценте (Витушко С.А., 1988; Мельникова М.Ф. с соавт., 1993; Бубнова Н.И. с соавт., 1997).

Таким образом, в наших исследованиях наибольшее количество осложнений родового акта было выявлено в группе А.2., у женщин не только не получивших специфическое лечение по поводу внутриутробного инфицирования, но и не получивших полноценную подготовку к родам с учетом многочисленных и функциональных нарушений фето-плацентарного комплекса.

Учитывая высокий потенциальный риск развития патологических родов с последующими осложнениями для матери и плода, а так же частые инфекционно-гипоксические нарушения со стороны плода и плаценты, выбор оптимального срока и метода родоразрешения у беременных с внутриутробным инфицированием имеет первоочередное значение. Как показали результаты нашего исследования, первоочередное значение в выборе оптимальной акушерской тактики имеют тщательная оценка факторов инфицирования, особенности течения беременности, функциональная оценка фето-плацентарного кровотока. Установлено, что перинатальный период при внутриутробном инфицировании значительно чаще осложнялся гипоксией плода, обвитием пуповины вокруг шеи, синдромом задержки внутриутробного развития плода, хронической фето-плацентарной недостаточности. Кроме того, в группе беременных с внутриутробным инфицированием, чаще встречались возрастные первородящие с отягощенным акушерским анамнезом, длительным бесплодием, мертворождением, привычным невынашиванием и т.д.

Вне всякого сомнения, в этиологии большинства этих отягощающих анамнез факторов существенную роль играет инфекция. Подтверждением этого является и то, что в группе А.1. большинство пациенток было прооперировано в плановом порядке (60,3%), по сравнению с другими группами (в группе А.2. 46,1% и в группе В. 38,1%), при этом совокупность относительных показаний со стороны плода, чаще всего являлось причиной оперативного родоразрешения.

Основываясь на вышеизложенных положениях о состоянии фето-плацентарного комплекса при беременности, осложненной внутриутробным инфицированием, нами разработаны и внедрены в повседневную акушерскую практику ведущих родовспомогательных учреждений Красноярского края алгоритмы действия по ведению беременности и родов, как на догоспитальном

этапе в условиях женской консультации, так и в родовспомогательном учреждении (см. приложение).

По многочисленным литературным данным известно, что особого внимания при TORCH-инфекциях заслуживает заболеваемость новорожденных (Башмакова Н.В. с соавт., 1996; Лавров Д.Б., 1998; Сидорова И.С., Данилова О.С., 1999; Bueno M. Et. al., 1987; Fretcher J. et al. 1990; Dudenhausen J.W. et al., 1994).

Клинические проявления внутриутробного инфицирования у новорожденных встречаются в виде специфических (местных и генерализованных форм) и неспецифических заболеваний (таб. 4).

Таблица 4

Частота неспецифических симптомов внутриутробного инфицирования у новорожденных

Симптомы	Группа А.1.	Группа А.2.	Группа В.
Неврологическая симптоматика	86-42,1**	134-61,4**	8-7,8
Перинатальные поражения цнс	103-50,4**	152-69,7**	21-20,5
Дыхательные расстройства	4-1,9	13-5,9	--
Патологическая убыль массы тела	22-10,7**	54-24,7**	4-3,9
ЗВРП	34-16,6*	68-31,2**	13-12,8
Гидроцефальный синдром	3-1,4	12-5,8	--
Анемия	9-4,4*	18-8,0**	2-1,9
Гепатоспленомегалия	12-5,8	28-12,8	--
Конъюгационная желтуха	34-16,7**	88-39,1**	8-7,8

Примечание: где * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ достоверность отличий в основных и контрольных группах.

В наших исследованиях у новорожденных в раннем неонатальном периоде регистрировались следующие локальные инфекционно-воспалительные заболевания: омфалит, отит, ринит, конъюнктивит, пиодермия, везикулопустулез. У новорожденных от инфицированных матерей, получивших комплексное лечение внутриутробного инфицирования местные инфекционные проявления отмечались несколько чаще, чем в контрольной группе, но значительно реже, чем в группе А.2. (таб. 5).

Таблица 5

Частота специфических симптомов у новорожденных с внутриутробным инфицированием

Симптомы	Группа А.1.		Группа А.2.		Группа В.	
	Абс	%	абс.	%	абс.	%
Омфалит	4	2,5	8	10,1**	-	-
Отит	4	2,5	12	5,5	-	-
Ринит	12	5,9*	18	8,2*	-	-
Конъюнктивит	26	12,7*	51	23,4**	6	5,9
Пиодермия	16	7,8*	22	10,1*	4	3,9

Менингиты, менингоэнцефалиты	1	0,4	8	3,6	-	-
Пневмонии			12	5,5	-	-
Энтероколиты	1	0,4	6	2,7	-	-
Сепсис	-	-	3	1,4	-	-

Примечание: где * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, достоверность отличий в сравнении с контрольной группой.

Генерализованные формы внутриутробного инфицирования у новорожденных встречаются не так часто, как местные, тем не менее, именно они обуславливают тяжесть состояния новорожденных, являются частой причиной перинатальных потерь (Когут Е.П. с соавт., 1991; Кошелева Н.Г., Зациорская С.Л., 1994; Самохин П.А. с соавт., 1997; Brawn W., 1984). В наших исследованиях встречались следующие генерализованные формы внутриутробного инфицирования у новорожденных: менингиты, менингоэнцефалиты, пневмонии, энтероколиты, сепсис. В группе новорожденных от матерей с внутриутробным инфицированием, получивших медикаментозное лечение во время беременности, генерализованные формы инфицирования новорожденных регистрировались в единичных случаях (1 случай врожденного менингита и 1 случай – энтероколита). В то же время, в группе новорожденных от инфицированных матерей, генерализованные формы врожденных инфекций встречались достоверно чаще, являлись основной причиной тяжести состояния детей в первые дни жизни, в большинстве случаев были основной причиной перинатальной смертности.

При действии повреждающих факторов, и в частности внутриутробного инфицирования, на организм беременной, поражаются те органы и системы плода, которые в момент воздействия находятся в состоянии усиленной дифференцировки и повышенного обмена веществ (Цирельников Н.И., 1996; Williams С.Е., Mallard С., 1993). В этом аспекте особенно чувствительными являются элементы центральной нервной системы. Не случайно, в наших исследованиях ведущими неспецифическими проявлениями инфицирования новорожденных являлись клинические симптомы перинатального поражения центральной нервной системы. Следует отметить, что в группе новорожденных, матери которых не получали медикаментозное лечение по поводу внутриутробного инфицирования, неврологическая симптоматика наблюдалась достоверно чаще, чем в группе новорожденных высокого инфекционного риска, матери которых получили комплексное медикаментозное лечение во время беременности и в контрольной группе (соответственно: 69,7%, 50,4% и 20,5%; $p < 0,01$). Важным представляется факт, что независимо от специфики индуцирующего воздействия инфекционных и других патогенных факторов в сложном комплексе реакций дезадаптации в системе «мать-плацента-плод» важная роль отводится вторичным неспецифическим расстройствами, к которым в первую очередь относится гипоксия. Как показали результаты нашего исследования хроническая гипоксия плода у беременных с внутриутробным инфицированием является одним из

основных клинических проявлений плацентарной недостаточности. В группах беременных с внутриутробным инфицированием, не получавших полноценное медикаментозное лечение, направленного не только на борьбу с инфекционным началом, но и на обеспечение полноценной функции плаценты, достоверно чаще выявлялись случаи хронической гипоксии плода.

Высокая частота развития хронической фето-плацентарной недостаточности у беременных с внутриутробным инфицированием объясняется тем, что гипоксические состояния плода являются частой причиной перинатального поражения ЦНС у новорожденных высокого инфекционного риска. В то же время многие перинатальные инфекционные патогены обладают повышенным тропизмом к центральной нервной системе, вызывая в ней органические и функциональные нарушения. Становится очевидным, что высокая частота перинатальных поражений у новорожденных от матерей с внутриутробным инфицированием, объясняется смешанным генезом патологии. Перинатальные поражения центральной нервной системы чаще имеют инфекционно-гипоксическую природу.

Изучение физического развития новорожденных имеет важное практическое значение, так как существует несколько значимых медицинских и биологических аспектов, связанных с выяснением различий в телосложении этих детей. Во-первых, на основании антропометрических данных, пороков и отклонений от нормы у новорожденных может быть дана оценка качества их внутриутробного развития. Во-вторых, параметры физического развития новорожденного необходимы для сравнения с данными фетометрии, проведенной во время ультразвукового исследования плода в конце беременности (Дементьева Г.М., 1984; Полянский Д.А., Парусов В.Н., 1997; Макаренко Т.А., 1999).

При анализе основных показателей физического развития новорожденных групп исследования выявлено, что дети от матерей с внутриутробным инфицированием характеризовались достоверно меньшими значениями массы и длины тела. При этом телосложение новорожденных в группе А.2. отличалось наименьшими значениями основных антропометрических показателей. По мнению некоторых авторов (Дементьева Г.М., 1984; Бодяжина В.И., 1986) одним из наиболее достоверных критериев оценки физического развития новорожденных является массо-ростовой коэффициент (г\см). По результатам собственного исследования этот показатель у новорожденных группы А.2. в среднем составил 58,2 г/см, что согласно классификации В.И.Бодяжиной, позволяет предполагать наличие задержки внутриутробного развития у большинства из этих детей.

Таблица 6

Основные показатели физического развития и компонентный состав тела новорожденных от женщин лептосомной конституции и эурипластического соматотипа

Антропометрические показатели	Группа А.1.	Группа А.2.	Группа В.
-------------------------------	-------------	-------------	-----------

	лепт (n=27)	эури (n=27)	лепт (n=23)	эури (n=24)	лепт (n=21)	эури (n=20)
Масса тела, г	3281±98 *	3390±75 *	3067±76 *	2950±56	3347±62 *	3605±57
Длина тела, см	53,7±0,7	52,8±0,6 *	51,3±0,5 *	51,0±0,6*	54,0±0,4	55,1±0,4
Жировой компонент, г %	608±22 ** 17,5%	552±37 ** 16,3%	514±34 * 16,7%	479±23 ** 6,2%	560±54 16,7%	652±33 17,6%
Мышечный компонент, %	917±34* 29,9%	1012±52 31,9%	923±36 30,1%	887±53* 30,0%	999±55 29,8%	1153±40 31,3%
Костный компонент, г %	508±41* 14,6%	523±52 14,3%	422±23 13,8%	454±42 15,3%	467±19 13,9%	553±42 15,0%

Примечание: где * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

В то же время важное практическое значение имеют не только основные параметры физического развития и массо-ростовые индексы, но и показатели компонентного состава тела детей. Эти данные позволяют оценивать качество фетального роста и развития плода (Гребенникова В.В., 1998; Николаев В.Г. с соавт., 1998; Evranut S., 1990). Анализ данных собственного исследования показал, что телосложение новорожденных группы А.1. отличалось достоверно лучшим развитием жировой массы по сравнению с детьми контрольной группы, что вероятнее всего, может рассматриваться как адекватную компенсаторную реакцию организма в условиях внутриутробного инфицирования. В тоже время у новорожденных в группе А.2. отмечалось достоверное снижение количества жировой и мышечной массы по сравнению с детьми в группах А.1. и В., что служит дополнительным свидетельством намечающейся задержке внутриутробного развития плода у большинства из новорожденных группы А.2.

Проведенный нами анализ частоты и степени тяжести задержки внутриутробного развития плода у обследуемых детей подтверждает это предположение. В частности среди новорожденных от матерей, не получивших медикаментозного лечения внутриутробного инфицирования во время беременности отмечалась наибольшая частота задержки внутриутробного развития плода и фето-плацентарной недостаточности 2 и 3 степеней тяжести.

Физическое развитие новорожденных формируется под воздействием целого ряда факторов, влияние которых проявляется не изолированно, а находятся в сложной взаимосвязи. Организм матери, а в частности ее физическая конституция является основным фактором, влияющим на развитие плода. С целью выявления степени этого влияния нами были исследованы особенности физического развития новорожденных от матерей разных соматотипов. Антропометрические измерения женщин проводились в ранние сроки беременности по методике Бунака, последующее соматотипирование осуществляли с использованием классификации и терминологии И.Б.Галанта, в модификации В.П.Чтецова (Галакт И.Б., 1927; Бунак В.В., 1941; Чтецов В.П.,

1978; 1979). При этом во всех группах обследуемых преобладали женщины мегалосомной конституции. Однако в группах А.1. и А.2. отмечалось большее число женщин лептосомной конституции, особенно астенического соматотипа, а также обследуемых эурипластического соматотипа, при этом женщины атлетического соматотипа в основных группах встречались достоверно реже, чем в контрольной группе В.

Антропометрические показатели, количество компонентов сомы, а также МРК новорожденных у женщин разных конституциональных типов имели достоверные отличия. В частности, в группе В. новорожденные от женщин лептосомной конституции отличались наименьшими значениями основных антропометрических параметров. Анализ компонентного состава тела новорожденных этой группы выявил у них среднюю степень развития жировой и мышечной ткани и низкое - костной. В отличие от этого, дети группы В. у женщин мегалосомной конституции характеризовались наибольшими значениями практически всех изучаемых антропометрических показателей, массо-ростовой коэффициент, а также высоким развитием тканевых компонентов. Заслуживает внимания то, что физическое развитие новорожденных у представительниц разных соматотипов в составе мегалосомной конституции имело характерные особенности, присущие отличиям телосложения самих женщин. Так, обследуемые эурипластического соматотипа рожали более крупных детей с относительно высоким развитием жирового компонента в составе тела, составляющем в среднем 17,7%.

В группах исследования беременных высокого инфекционного риска прослеживались аналогичные тенденции, тем не менее, физическое развитие детей у представительниц эурипластического соматотипа в группе А.2. отличалось наименьшим показателем массы тела, который в среднем составил 2950 г, а также достоверно меньшей степенью развития жировой и мышечной ткани. Среди этих детей отмечен самый высокий процент задержки внутриутробного развития плода - 78%. Вероятнее всего это может расцениваться как недостаточные адаптационные способности фето-плацентарного комплекса среди женщин эурипластического соматотипа с внутриутробным инфицированием.

Таким образом, проведенное исследование физического развития здоровых новорожденных и новорожденных от матерей с внутриутробным инфицированием свидетельствует о необходимости изучения не только основных антропометрических параметров (массы, длины тела, окружности головы и грудной клетки), но и массо-ростовых индексов, среди которых наиболее информативным является массо-ростовой коэффициент ($г\backslash см$), а также учета компонентного состава тела детей (количества жировой, мышечной и костной массы). При этом у новорожденных с компенсированной формой фето-плацентарной недостаточности при внутриутробном инфицировании в качестве адаптационной реакции отмечается некоторое увеличение количества жировой ткани при уменьшении мышечной. При декомпенсированных формах фето-плацентарной недостаточности содержание жирового и мышечного компонентов имеет тенденцию к снижению.

Среди женщин эурипластического соматотипа, по данным литературы, отмечается наибольший процент осложнений беременности и родов, в частности позднего гестоза и фето-плацентарной недостаточности. У обследуемых нами новорожденных от представительниц эурипластического соматотипа с внутриутробным инфицированием, не получавших медикаментозного лечения, физическое развитие отличалось достоверно меньшей массой тела, а также меньшим развитием жировой ткани по сравнению с детьми группы А.2. от женщин других соматотипов. Все сказанное позволяет отнести представительниц эурипластического соматотипа к группе повышенного риска по развитию и задержки внутриутробного развития плода.

Изучение отдаленного катамнеза у детей из группы высокого инфекционного риска от матерей с внутриутробным инфицированием представляет большой интерес. Имеются сведения, что у таких детей отмечаются симптомы поражения центральной нервной системы. Отставание в психомоторном развитии, прогрессирующее ухудшение зрения и слуха (Веденева Г.Н. с соавт., 1997; Тареева Т.Г. с соавт., 1999; Hess D., 1993; Couvreur J. Et al., 1996).

Отдаленные результаты влияния внутриутробного инфицирования на дальнейшее развитие и здоровье детей были изучены по данным катамнеза до 2-х летнего возраста. Было изучено состояние здоровья 56 детей, матери которых получали комплексное медикаментозное лечение по поводу внутриутробного инфицирования (группа А.1.) и 30 детей от матерей с внутриутробным инфицированием (группа А.2.), которые аналогичного лечения во время беременности не получали.

Во второй группе детей в возрасте до 2-х лет достоверно чаще наблюдались неврологические нарушения (56,6% и 31,2%; $p < 0,05$). С перинатальными поражениями центральной нервной системы по-видимому были связаны и нарушения речевого развития этих детей, которые достоверно чаще встречались от матерей, не получивших медикаментозного лечения по поводу внутриутробного инфицирования (26,6% и 9,7%; $p < 0,05$).

Высокий уровень инфицированности детей на фоне сниженного иммунитета являлся причиной частых заболеваний воспалительного характера и острых респираторных заболеваний (53,3% и 30,3%; $p < 0,05$), развитие дисбактериозов (33,3% и 25,0%; $p < 0,05$).

Особый интерес представляли результаты катамнеза у детей группы высокого инфекционного риска с учетом степени тяжести фето-плацентарной недостаточности во время беременности. К двум годам жизни дети, рожденные от матерей с тяжелыми формами фето-плацентарной недостаточности инфекционного генеза имели более низкие показатели физического развития и более высокие показатели заболеваемости по сравнению с группой сверстников, рожденных от матерей с более легкими формами плацентарной недостаточности.

Таким образом, степень тяжести фето-плацентарной недостаточности во время беременности существенно влияет не только на состояние здоровья и физическое развитие новорожденных, но и определяет состояние здоровья

ребенка в дальнейшем. В связи с этим, как показали наши исследования большинство детей из группы высокого инфекционного риска, в дальнейшем нуждаются в тщательном диспансерном наблюдении и реабилитации.

Гистологическое исследование последа большинство авторов считают «золотым стандартом» при диагностике ВУИ (Мельникова М.Ф. с соавт., 1993; Цинзерлинг А.В., 1997; Цирельников Н.И., 1998; Милованов А.П., 1999). В наших исследованиях при гистологическом изучении последов от рожениц с внутриутробным инфицированием было выявлено, что в большинстве случаев инфекционно-воспалительные изменения затрагивали все отделы плаценты, что свидетельствовало о преимущественно смешанных путях инфицирования различных ассоциантов внутриутробного инфицирования (таб. 7).

Таблица 7

Стереогистометрические показатели удельных объемов структур плаценты женщин групп исследования с внутриутробным инфицированием

Показатели	Группа А.1. (n – 40)			Группа А.2. (n – 45)		
	Центр. зона	Парацен. Зона	Краевая зона	Центр. зона	Парацен. зона	Краевая Зона
Хориальная пластинка	7,15±0,45	8,81±0,71	9,33±0,31*	0,84±1,89	9,44±0,45	0,95±1,74*
Базальная пластинка	4,06±0,15	4,05±0,22	4,53±0,22	4,05±0,16	5,16±0,57	4,56±0,25
Межворсинчат. Пространство	36,78±1,52	37,90±1,85	38,45±1,52 α	34,02±1,08	33,68±1,34	34,73±0,67 ^α
Фибриноид материнский	4,59±1,11	4,36±0,93	5,16±0,37	4,97±0,81	4,74±0,54	5,23±0,40
Строма всех ворсин	22,66±1,21	25,34±2,13	24,18±0,86	22,90±2,37	25,44±3,31	24,95±1,66
Фибриноид плодовый	1,35±0,29**	1,06±0,27*	1,36±0,20 ^α	5,43±0,84**	3,97±0,56*	3,75±0,45 ^α
Сосуды всех ворсин	6,74±0,74	6,81±1,25	4,53±0,51	5,84±0,75	6,01±0,77	3,87±0,38
Эпителий всех ворсин	10,51±0,95	10,69±0,81	9,45±0,73	9,63±0,83	10,95±1,05	10,35±0,81
Синцитиальные почки	2,11±0,76	2,49±0,85	2,39±0,67	1,80±0,40	2,14±0,58	3,00±0,44
Периферическ. трофобласт	2,19±0,46	2,44±0,63 ^α	2,80±0,35 ^α	1,95±0,31	1,44±0,29 ^α	1,86±0,30 ^α
Объем микропатологии	9,06±1,11	9,23±1,22	12,04±1,79	11,85±1,44	10,38±1,03	13,93±1,24

Примечание : где достоверность различий ^α - p < 0,1;

* - p<0,05 и ** - p < 0,001.

Хроническая плацентарная недостаточность развивалась достоверно чаще у беременных с внутриутробным инфицированием, по сравнению с контрольной группой здоровых беременных (p<0,05). Морфологическим субстратом фето-плацентарной недостаточности являлось утолщение,

дистрофические изменения синцитиокапиллярных мембран и стенок сосудов, фиброз и задержка созревания ворсин хориона.

Данные гистологического исследования при ВУИ характеризовались преобладанием смешанных путей инфицирования плаценты, при этом выявились характерные гигантоклеточные метаморфозы, диссоциированное развитие ворсинчатого хориона, повышенная пролиферативная активность, синцитиотрофобласта с образованием участков в виде узлов.

Таким образом, структура плаценты заметно реагирует на внутриутробное инфицирование. При этом на фоне неспецифических воспалительных реакций плаценты появляются специфические морфологические признаки, характеризующие каждый вид инфекции, которые в совокупности с клиническими данными вполне могут служить маркерами при диагностике и прогнозе генеза инфекционной патологии плаценты, течения беременности, родов, а также постнатального развития ребенка.

В группах инфицированных матерей (А.1.), получавшие этиопатогенетическое лечение внутриутробного инфицирования во время беременности достоверно чаще, по сравнению с группой инфицированных матерей (А.2.), не получивших аналогичного лечения, наблюдались компенсированные варианты плацентарной недостаточности. В группе А.1. в большинстве случаев инфекционный процесс ограничивался воспалительными изменениями в последе с развитием в нем компенсаторно-приспособительных процессов. В этих случаях морфологическими проявлениями адаптационных процессов в плаценте являлись усиление васкуляризации ворсин, образование синцитиальных узелков, пролиферация резорбционных ворсин, с увеличением объема и массы плаценты. Благодаря наличию компенсаторно-приспособительных реакций инфекционно-воспалительный процесс ограничивался самой плацентой, при этом плод рождался здоровым, без признаков инфекционного поражения и хорошими показателями физического развития.

В группе инфицированных рожениц А.2., не получавших лечения по поводу внутриутробного инфицирования во время беременности, достоверно чаще, чем в группе А.1., наблюдались декомпенсированные варианты плацентарной недостаточности. Гистологическим проявлением декомпенсированным фето-плацентарной недостаточности являлись выраженные расстройства кровообращения, склероз и фибриноидные изменения ворсинчатого хориона, дистрофия синцитиальных клеток, массивные участки ишемии и некроза, инфаркты, межворсинчатые и внутрисосудистые тромбы и повышенное отложение фибрина.

Таким образом, результаты гистологического исследования свидетельствуют, что инфекции TORCH-комплекса вызывают выраженный инфекционно-воспалительный процесс в последе, что часто приводит к развитию вторичной фето-плацентарной недостаточности. В то же время своевременная и адекватная медикаментозная терапия внутриутробного инфицирования во время беременности способствует не только купированию

воспалительного процесса в плаценте, но и является необходимым элементом профилактики плацентарной недостаточности.

При всех актуальности проблемы перспективного прогнозирования в акушерской практике при той или иной патологии, отсутствуют примеры комплексного подхода к ее решению.

В своей работе мы попытались с позиций клинической антропологии провести прогноз акушерских и перинатальных осложнений при помощи нейросетевого компьютерного анализа.

Использование компьютерных нейронных сетей для решения задач перспективного прогнозирования течения заболеваний и возникновения тех или иных осложнений представляет собой довольно простую и информативную технологию (Гилев С.Е. с соавт., 1993; Россиев Д.А., 1996).

На основании тестирования программы процент правильного прогноза наиболее интересующих нас осложнений был следующим: прогноз развития хронической фето-плацентарной недостаточности – 77,5%; прогноз развития внутриутробного инфицирования – 73,3%; прогноз врожденного инфицирования новорожденных – 80%; прогноз операции кесарева сечения – 87,5% (рис. 2)

Тест	Известно	Прогноз	Вероятность
1. Прогноз возникновения анемии	Не будет	Не будет	78,5%
2. Прогноз угрозы прерывания в 1 половине	Нет	Нет	83,1%
3. Прогноз угрозы прерывания во 2 половине	Нет	Нет	82,8%
4. Прогноз преждевременных родов	Нет	Нет	67,5%
5. Прогноз позднего гестоза	Да	Да	94,1%
6. Прогноз развития хронической ФПН	Нет	Нет	93,8%
7. Прогноз развития ЗВРП	Нет	Нет	77,3%
8. Прогноз развития ВУИ плода	Нет	Нет	70,1%
9. Прогноз несвоевременного излития вод	Нет	Нет	75,9%
10. Прогноз аномалий родовой деятельности	Не будет	Не будет	85,2%
11. Прогноз гипоксии в родах	Нет	Нет	69,5%
12. Прогноз детского травматизма	Нет	Нет	74,0%
13. Прогноз кровотечений в родах	Нет	Нет	84,3%
14. Прогноз Кесарева сечения	Нет	Нет	76,4%
15. Прогноз массы тела новорожденного, г	3210	3216	76,4%
16. Прогноз длины тела новорожденного, см	54	53	76,4%
17. Прогноз врожденного инфицирования новорожденного	Нет	Нет	78,7%

Рис. 2. Интерфейс нейросетевой экспертной системы прогнозирования осложнений беременности, родов и параметров физического развития новорожденных (окно вывода результатов прогноза).

Выводы:

1. Беременные с внутриутробным инфицированием являются группой высокого акушерского и перинатального риска, так как у них выявлено достоверное увеличение частоты осложнений беременности и родов: раннего (35,1%) и позднего гестоза (48,8%), угрозы прерывания беременности (77,3%), истмико-цервикальной недостаточности (9,3%), плацентарной недостаточности (76,8%), несвоевременного излития околоплодных вод (49,8%), преждевременных родов (22,2%), аномалий родовой деятельности (36,9%), послеродовых гипотонических кровотечений (7,6%), материнского (39,5%) и детского травматизма (29,3%).
2. Установлено возрастание частоты хронической фето-плацентарной недостаточности до 76,8% у беременных с внутриутробным инфицированием, которая клинически проявляется задержкой внутриутробного развития плода (30,8%), хронической гипоксией плода (36,0%), перинатальными поражениями ЦНС инфекционно-токсического генеза (69,7%). Доказано, что фето-плацентарная недостаточность при внутриутробном инфицировании имеет вторичный характер, вследствие органических и функциональных нарушений в плаценте инфекционного генеза.
3. Иммунологическими критериями обострения хронического инфекционного процесса у беременных с внутриутробным инфицированием являются активация эффекторной функции Т-лимфоцитов, повышение количества СД8-лимфоцитов, поступление в циркуляцию предшественников Т-лимфоцитов, возрастание концентрации циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов IgG, IgM и снижение IgA.
4. У беременных с признаками внутриутробного инфицирования в 90% случаев имеются изменения показателей сывороточных гормонов и плацентарных белков, при этом динамика гормональных нарушений при внутриутробном инфицировании не отличается специфичностью и имеет ту же тенденцию, что и при других патологических состояниях.
5. Ранним признаком хронической фето-плацентарной недостаточности является изолированное снижение неконъюгированного эстриола. Одновременное снижение неконъюгированного эстриола и повышение плацентарного лактогена является вариантом включения компенсаторно-приспособительных реакций плаценты, что способствует пролонгированию беременности до доношенного срока.
6. Проведение комплекса диагностических мероприятий у беременных с внутриутробным инфицированием, направленные на оценку функционального состояния фето-плацентарного комплекса с использованием методов доплерометрии, актотахографии, эхографии и гормональной диагностики, позволяет определить тяжесть инфекционного поражения фето-плацентарного комплекса, выбрать оптимальную тактику ведения беременности и родов, пренатально прогнозировать состояние плода и новорожденного.
7. Установлено, что у детей из группы высокого инфекционного риска, родившихся от матерей с внутриутробным инфицированием, отмечается

высокая заболеваемость в раннем неонатальном периоде (специфические и неспецифические проявления), наблюдаются худшие показатели физического развития по сравнению с не инфицированными новорожденными, чаще регистрируется задержка внутриутробного развития плода.

8. В подавляющем большинстве случаев инфекционный процесс в организме матери приводит к воспалительным изменениям плаценты. Своевременное проведение специфического лечения женщин с внутриутробным инфицированием, позволяет стабилизировать патологические изменения в плаценте, нормализовать гемодинамику в ней, повысить ее компенсаторно-приспособительные резервы.
9. Выявлена прямая зависимость между частотой некоторых осложнений беременности и родов, а также перинатальных осложнений и наличием или отсутствием полноценного этиопатогенетического лечения внутриутробного инфицирования во время беременности. Своевременное проведение такого лечения приводит к снижению числа и изменению характера осложнений беременности и родов, способствует улучшению перинатальных показателей.
10. Медикаментозное лечение внутриутробного инфицирования во время беременности увеличивает шансы рождения живого ребенка. Полученные перинатальные результаты свидетельствуют, что наибольший эффект дает проведение 2 курсов этиопатогенетического лечения внутриутробного инфицирования, при этом проведение 1-го курса лечения целесообразно проводить во II триместре, а 2-ой – в III триместре, с обязательным включением лечебно-профилактических мероприятий по поводу фето-плацентарной недостаточности.
11. Выявлено, что внутриутробное инфицирование приводит к структурным изменениям плаценты. При этом на фоне неспецифических воспалительных реакций плаценты появляются специфические морфологические признаки, характеризующие каждый вид инфекции, которые в совокупности с клиническими и лабораторными данными могут служить маркерами в диагностике генеза инфекционной патологии.
12. На базе созданной нейросетевой экспертной системы разработан диагностический и прогностический алгоритм, позволяющий прогнозировать возможные осложнения беременности и родов у беременных с внутриутробным инфицированием с точностью до 82,9%, а так же перинатальных осложнений с точностью до 78,6%.

Практические рекомендации:

1. Следует выделять в группу высокого риска по развитию акушерских осложнений и хронической фето-плацентарной недостаточности, а также синдрома задержка внутриутробного развития плода у беременных, в сыворотке крови которых определяются разнообразные сочетания специфических антител к инфекциям TORCH-комплекса [IgM

(положительный), IgG (отрицательный); IgM (положительный), IgG (значение титра в пределах нормы); IgM (положительный), IgG (повышение титра); IgM (отрицательный), IgG (повышение титра)].

2. Учитывая, что при внутриутробном инфицировании, имеется высокий риск развития хронической фето-плацентарной недостаточности, являющихся причиной многочисленных перинатальных осложнений, целесообразно проводить комплексную функциональную оценку состояния фето-плацентарного комплекса с применением доплерометрии, кардиотокографии, эхографии и гормональной диагностики.

3. Для подтверждения активности инфекционного процесса следует проводить иммунологические исследования клеточного и гуморального звеньев иммунитета у беременных с внутриутробным инфицированием. В комплекс медикаментозного лечения включать иммунокорректирующие препараты с учетом выявленных нарушений.

4. Изменения показателей сывороточных гормонов и белков, в сочетании с эхографическими признаками внутриутробного инфицирования (плацентит, маловодие, инфекционные фетопатии), целесообразно рассматривать как основание для проведения бактериологического, вирусологического и иммунологического исследований, которые позволяют идентифицировать инфекционный агент и активность инфекционного процесса.

5. Ведение беременных с риском внутриутробного инфицирования должно предусматривать проведение 2 курсов медикаментозного лечения во II и III триместрах беременности, которые должно быть комплексным и предусматривать не только специфическое лечение, иммунокоррекцию, но и направленное на предупреждение и лечение плацентарной недостаточностью.

6. Проводить обязательное морфологическое исследование плацент у женщин высокого инфекционного риска с целью диагностики внутриутробного инфицирования, своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий, а также прогнозирования возможных инфекционно-гипоксических осложнений у новорожденных.

7. Новорожденные от матерей с признаками внутриутробного инфицирования являются группой высокого риска по развитию врожденных инфекционных осложнений. Неспецифические проявления у новорожденных, такие как перинатальные поражения головного мозга, неврологическая симптоматика, конъюгационная желтуха, патологическая потеря массы тела и другие, следует рассматривать у новорожденных как клиническое проявление внутриутробного инфицирования.

8. Беременные с признаками ВУИ требуют дородовой госпитализации для определения функциональных резервов фето-плацентарного комплекса, определения объема подготовки к родам, выбора оптимального срока и метода родоразрешения.

9. Женщинам, у которых во время беременности были выявлены инфекции TORCH-комплекса, показано проведение мероприятий по профилактике аномалий родовой деятельности и послеродовых кровотечений.

10. Решение о сроках и способах родоразрешения у беременных с внутриутробным инфицированием следует принимать на основании данных комплексной диагностики функционального состояний фето-плацентарного комплекса. При патологических показателях кардиотокографии и (или) нарушениях фето-плацентарного кровотока II-III степени оперативное родоразрешение имеет значительные преимущества в плане перинатальных исходов для плода.

11. Созданная компьютерная экспертная система позволяет прогнозировать возможные акушерские и перинатальные осложнения, в связи с чем рекомендовано ее использование у беременных группы высокого риска по развитию внутриутробного инфицирования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Региональные нормы ультразвуковых параметров плода в различных климато-географических регионах Красноярского края // Метод. рек. для врачей-курсантов, субординаторов и интернов акушеров-гинекологов. – Красноярск, 1992. – 15 с.
2. Ультразвуковая диагностика синдрома задержки внутриутробного развития плода в различных климато-географических регионах Красноярского края // Тез. докл. межд. научно-практ. конф. “Ультразвуковые методы диагностики в современной клинике”, Харьков, 1992. – С.191 (Бородянская Д.М., Шевченко Е.А.).
3. О целесообразности и принципах построения перинатальных программ для Восточной Сибири // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Вып. 2. - Красноярск, 1993. – С. 12-27. (Волков Н.А., Базина М.И., Пашов А.И.).
4. Лечение внутренней гидроцефалии плода, обусловленной внутриутробным инфицированием // Тез. докл. 1-го съезда специалистов перинатальной медицины, Суздаль, 1995. – С.128. (Волков Н.А., Морозова А.А.).
5. Constitutional approach to estimate the physiologic function and women’s genical sphere pathology // Papers on antropology VI / Proceedings of the 7th Tarty Intern. Antropol. Confer. – Tarty, 1995. – P.167-170 (Nikolaev N.A., Volkov N.A., Makarenko T.A., Sharaykina E.P.)
6. Медикаментозная коррекция внутренней гидроцефалии плода, обусловленной внутриутробным инфицированием // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. - Вып.5. – Красноярск, 1995. – С. 34-39. (Морозова А.А.).
7. Медикаментозная терапия внутренней гидроцефалии плода, обусловленной внутриутробным инфицированием// Сб. науч. тр. “Молодежь и наука – третье тысячелетие”. – Красноярск, 1996. – С. 3-7. (Морозова А.А.).
8. Клиническая антропология как метод перспективного прогнозирования в региональной перинатологии // Мат. межд. конф. “Акт. вопр. биомед. и клин. антропологии”, 24-25 апр. 1996 г, Томск. - Томск-Красноярск, 1996. - С.11-12 (Волков Н.А., Николаев В.Г., Макаренко Т.А.)/

9. Влияние внутриутробного инфицирования на частоту гипотрофии плода у женщин региональных конституциональных типов // Мат. межд. конф. "Акт. вопр. биомед. и клин. антропологии", 24-25 апр. 1996 г, Томск. - Томск-Красноярск, 1996. - С. 97-98. (Волков Н.А., Николаев В.Г., Макаренко Т.А.)
10. Возможности гормональной диагностики различных стадий фетоплацентарной недостаточности // Мат. респ. научно-практ. конф "Акт. вопр. перинатологии", Екатеринбург, 1996. – С.37-38 (Базина М.И., Яманова М.В).
11. Частота гипертрофии плода и перинатального поражения ЦНС новорожденного у беременных с внутриутробным инфицированием // Мат. респ. научно-практ. конф "Акт. вопр. перинатологии", Екатеринбург, 1996. – С.227-228. (Волков Н.А., Базина М.И.)
12. Результаты перинатальной медикаментозной терапии у беременных с внутриутробным инфицированием // Сб. науч. тр., посвящ. 30-летию ФУВ Красноярской мед. акад. – Красноярск, 1996. – С.218-219 (Волков Н.А., Базина М.И.)
13. Комплексная перинатальная диагностика функционального состояния плода при внутриутробном инфицировании // Сб. науч. тр., посвящ. 30-летию ФУВ Красноярской мед. акад. – Красноярск, 1996. – С.219-220. (Голубцов П.С.)
14. The Use Of Computer Cardiotokography In Pregnant Women With Interuterine Infection// School of Fundament Medicine. – July, 1996. – Vol.2, N.1. – P. 38. (Golubtsou, A.S. Paskov).
15. Использование доплерометрии и компьютерной токографии в оценке функционального состояния плода у беременных с внутриутробным инфицированием // Тез. докл. 3-го Съезда Росс. Асс. врачей ультразвуковой диагностики в акушерстве, гинекологии и педиатрии, 1996. – С. 68 (Голубцов П.С.)
16. Комплексная оценка функционального состояния плода при внутриутробном инфицировании // Мат. VI съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Беларуси, 1997. – Минск, 1997. – С.110-115 (Волков Н.А., Голубцов П.С.)
17. Некоторые морфометрические параметры новорожденных и плацент у женщин различных соматотипов // Тез. конф. "Акт. вопр. биомедицинской и клинической антропологии", Красноярск. – С.123-124 (Ефремов С.Н., Николаев В.Г.)
18. Гистоморфометрические и функциональные параллели состояния плаценты у беременных с внутриутробным инфицированием // Тез. конф. "Акт. вопр. биомедицинской и клинической антропологии", Красноярск, 1997. – С.173-174 (Ефремов С.Н., Голубцов П.С.)
19. Результаты исследования физического статуса новорожденных у матерей, беременность которых осложнилась внутриутробным инфицированием // Тез. конф. "Акт. вопр. биомедицинской и клинической антропологии". – Красноярск, 1997. – С.174-175. (Ефремов С.П., Макаренко Т.А., Юшкова О.И.)

20. Взаимоотношение материнских соматотипов и антропометрии, показателей новорожденных у женщин с физиологической беременностью и беременностью, осложненной внутриутробным инфицированием // Тез. конф. "Акт. вопр. биомедицинской и клинической антропологии". – Красноярск, 1997. – С.136-137. (Макаренко Т.А., Волкун Т.М.)
21. Клиника, диагностика и лечение внутриутробных инфекций // Метод. рек. для врачей-курсантов, субординаторов и интернов акушеров-гинекологов. – Красноярск, 1997. – 37с.
22. Пути снижения перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных у беременных с хронической ФПН // Мат. конф. "Перинатальная охрана плода и новорожденного", Барнаул - Белокуриха, 1997. – С.19-20.(Волков Н.А., Волкун Т.М., Голубцов П.С., Богачук О.В., Ганжуров А.Б.)
23. Результаты внутриутробного лечения внутренней гидроцефалии плода инфекционного генеза // Мат. конф. "Перинатальная охрана плода и новорожденного", Барнаул - Белокуриха, 1997. – С.69-71.(Волков Н.А., Морозова А.А.)
24. Сифилис и беременность // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. - Вып. 5. – Красноярск, 1997. – С.59-66. (Морозова А.А.).
25. Ближайшие и отдаленные результаты медикаментозной коррекции гидроцефалии плода, обусловленной внутриутробным инфицированием // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. - Вып. 5. – Красноярск, 1997. – С.59-66. (Волков Н.А., Морозова А.А.)
26. Анализ влияния медикаментозной терапии на пренатальное развитие плода и состояние здоровья новорожденного при беременности, осложненной внутриутробным инфицированием // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. - Вып. 5. – Красноярск, 1997. – С.59-66.
27. Возможности пренатальной оценки состояния плаценты и плода при внутриутробном инфицировании // Мат. зональн. конф. сек.- гин. Сибири и Дальнего Востока "Влияние инфекции на плод, новорожденного и репродуктивную функцию женщин", Благовещенск, 1997. – С.8-9 (Базина М.И., Яманова М.В., Волков Н.А., Кириченко А.К.)
28. Влияние хронического токсоплазмоза на течение беременности и состояние здоровья новорожденных // Мат. зональн. конф. сек.- гин. Сибири и Дальнего Востока "Влияние инфекции на плод, новорожденного и репродуктивную функцию женщин", Благовещенск, 1997. – С.66-67. (Базина М.И., Пашов А.И., Ольмезова О.Л., Арыкова Н.М.)
29. Перинатальные поражения головного мозга новорожденных от матерей с хронической фетоплацентарной недостаточностью // Мат. II съезда РАСПМ "Перинатальная неврология", Москва. – Москва, 1997. – С.76 (Волков Н.А.).
30. Функциональная система мать-плод и роль плаценты в ее деятельности (учебно-методическое пособие) // Под ред. Ю. И. Савченкова, Н. А. Волкова. - Красноярск, 1997. - 71 с. (Домрачев А.А.).
31. Анализ результатов комплексного обследования на внутриутробные инфекции беременных женщин г. Дудинка // Мат. конф. "Инфекция плода,

- околоплодной среды и новорожденного", Красноярск, 1997. – С.76-77. (Чекудаева Н.В.).
32. Зависимость функционального состояния плода и новорожденного при внутриутробном инфицировании от адекватной терапии и способа родоразрешения // Мат. конф. "Инфекция плода, околоплодной среды и новорожденного" – Красноярск, 1997.- С.23-25 (Волков Н.А, Голубцов П.С., Десяк Н.А.).
 33. Диагностика и лечение фетоплацентарной недостаточности при внутриутробном инфицировании. Ретроспективный анализ // Мат. конф. "Инфекция плода, околоплодной среды и новорожденного" – Красноярск, 1997.- С.73-74 (Волков Н.А, Базина М.Н., Голубцов П.С., Макаренко Т.А., Ольмезова О.Л.).
 34. Зависимость частоты врожденного сифилиса от стадии заболевания и своевременности проведения этиотропного лечения // Мат. конф. "Инфекция плода, околоплодной среды и новорожденного" – Красноярск, 1997. – С.74-76. (Морозова А.А., Рубцов С.В).
 35. Результаты вирусологического и ультразвукового скрининга у беременных женщин в г. Дудинке // Сб. научн. трудов. "Акт. вопр. охраны здоровья и организация медицинской помощи населению". – Красноярск, 1997. – С.134 (Чекудаева Н.В.).
 36. Пути коррекции метаболических нарушений в иммунокомпетентных клетках при хламидиозе // Тез. конф. "Современные направления в диагностике и лечении урогенитального хламидиоза". – Новосибирск, 1998. – С.23-24 (Окладников Д.В., Прохоренков В.И., Булыгин Г.В).
 37. Особенности неврологического статуса и данных нейросонографии у новорожденных с хламидийной инфекцией // Тез. конф. "Современные направления в диагностике и лечении урогенитального хламидиоза". – Новосибирск, 1998. – С.37 (Десяк Н.А., Окладников Д.В., Давыдова Л.В., Макаренко Т.А.).
 38. К вопросу о целесообразности медикаментозного лечения у беременных с хламидийной инфекцией // Тез. конф. "Современные направления в диагностике и лечении урогенитального хламидиоза". – Новосибирск, 1998. – С.38-39 (Окладников Д.В).
 39. Функциональная активность лимфоцитов периферической крови при урогенитальном хламидиозе у женщин // Мат. пленума межвед. Научного Совета по Акушерству и Гинекологии РАМН и Всеросс. научно-практ. конф. "Актуальные вопросы инфекций в акушерстве и гинекологии", СПб., 1998. – С.65 (Окладников Д.В., Булыгин Г.В., Прохоренков В.И., Тюкавкин В.В., Конев О.Н., Большаков С.Б.)
 40. Оценка степени тяжести Т-клеточного иммунодефицита у женщин с урогенитальным хламидиозом // Мат. пленума межвед. Научного Совета по Акушерству и Гинекологии РАМН и Всеросс. научно-практ. конф. "Актуальные вопросы инфекций в акушерстве и гинекологии", СПб., 1998. – С.64-65 (Окладников Д.В., Булыгин Г.В., Прохоренков В.И., Тюкавкин В.В., Конев О.Н., Большаков С.Б.).

41. Тактика ведения беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью // Мат. пленума межвед. Научного Совета по Акушерству и Гинекологии РАМН и Всеросс. научно-практ. конф. "Актуальные вопросы инфекций в акушерстве и гинекологии", СПб., 1998. – С.128. (Волков Н.А, Голубцов П.С., Базина М.И.).
42. Оптимизация методов родоразрешения при внутриутробном инфицировании // Мат. пленума межвед. Научного Совета по Акушерству и Гинекологии РАМН и Всеросс. научно-практ. конф. "Актуальные вопросы инфекций в акушерстве и гинекологии", СПб., 1998. – С.134-135. (Волков Н.А, Голубцов П.С., Базина М.И., Макаренко Т.А).
43. Особенности физического развития новорожденных в г. Красноярске при физиологически протекающей беременности и беременности, осложненной внутриутробным инфицированием // Вісник Вінницького Державного Медичного университета. – Вінниця, 1998. – №1. – С.52-53 (Волков Н.А, Николаев В.Г., Макаренко Т.А., Ефремов С.Н.).
44. Зависимость исхода беременности при поздних гестозах от степени выраженности фетоплацентарной недостаточности и способа родоразрешения // Мат. II межд. симп. "Акт. вопр. профилактики и лечения гестоза", Москва, 1998. – С. 90-92 (Амостаева Л.В).
45. Особенности показателей физического развития новорожденных при внутриутробном инфицировании // Матер. V Конгресса педиатров России "Здоровый ребенок", Москва, 1999. – С.519 (Волков Н.А., Николаев В.Г., Макаренко Т.А.)
46. Влияние внутриутробного инфицирования на показатели перинатальной смертности // Матер. V Конгресса педиатров России "Здоровый ребенок", Москва, 1999. – С.518
47. A rate of perinatal infections in the structure of fetus mortality // 7th Baltic Sea Congress on Obstetrics and Gynecology. – S.Peterburg, Rus. 1999. – P.164
48. Retrospective analyze to state the results of treatment and labor outcome with intrauterine infections // 7th Baltic Sea Congress on Obstetrics and Gynecology. – S.Peterburg, Rus. 1999. – P.165. (Volkov N.A, Golubtzov P.S., Basina M. I.).
49. Ближайшие и отдаленные результаты лечения беременных с внутриутробным инфицированием // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Вып. 6. - Красноярск, 1999. – С. 7-10 (Волков Н.А, Егорова А.Т., Базина М.И., Голубцов П.С., Даценко А.В.).
50. Диагностика фетоплацентарной недостаточности на уровне женских консультаций г. Красноярска. Состояние проблемы и пути её решения // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Вып. 6. - Красноярск, 1999. – С.29-33.
51. Микрофлора околоплодных вод и цервикального канала у беременных с многоводием // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Вып. 6. - Красноярск, 1999. – С.34-37 (Третьякова О.В., Хоменко И.Н.).
52. Состояние фагоцитарного звена иммунитета при урогенитальной хламидийной инфекции // Вестник перинатологии, акушерства и

- гинекологии. – Вып.6. - Красноярск, 1999. – С.7-10 (Булыгин Г.В., Окладников Д.В).
53. Иммунный статус и метаболические параметры лимфоцитов больных урогенитальным хламидиозом // "Метаболические основы регуляции иммунного ответа" – Новосибирск, СО РАМН, 1999. – С.156-176 (Окладников Д.В., Булыгин Г.В.).
54. Допплерометрические состояния фетоплацентарного кровотока у беременных с внутриутробным инфицированием // Тез. докл. 3-го Съезда Росс. Ассоциации специалистов ультразвуковой медицины, 1999. – С.24 (Голубцов П.С.).
55. Зависимость перинатальных исходов от степени нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока у беременных с внутриутробным инфицированием // Мат. Всеросс. научно-практ. конф. "Перинатальная анестезиология, интенсивная терапия матери, плода и новорожденного". Современные аспекты акушерства, гинекологии и неонатологии, 1999. - С.267-269 (Волков Н.А., Голубцов П.С.).
56. Роль эхографии в пренатальной диагностике внутриутробного инфицирования // Мат. Всеросс. научно-практ. конф. "Перинатальная анестезиология, интенсивная терапия матери, плода и новорожденного". Современные аспекты акушерства, гинекологии и неонатологии, 1999. – С.270-272. (Пашов А.И).
57. Особенности течения синдрома задержки внутриутробного развития плода в различных климато-географических регионах Восточной Сибири // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии.-Петрозаводск, 1993.-24-28 с.
58. Беременность и роды у женщин при повышенной фтористой нагрузке // Вестник Рос. Ассоциации акушеров-гинекологов.-1996.-2.-с.52-55.
59. Ближайшие и отдаленные результаты пренатальной медикаментозной коррекции гидроцефального синдрома, обусловленного внутриутробным инфицированием // Вестник Рос. Ассоциации акушеров-гинекологов.-1998.-№4.-с.83-86.
60. Комплексная оценка эхографических параметров шейки матки в диагностике истмико-цервикальной недостаточности // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.-1999.-Т.7.-№1.-с.51-55.
61. Возможности перспективного подхода к диагностике прерывания в ранние сроки/ нарушения сократительной деятельности матки на протяжении беременности и родов:- тез.докл.-Саратов, 1995. с.33.

РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:

1. Авторское предложение на рационализаторское предложение № 2103 «Способ моделирования внутриутробного инфицирования» от 14.03.2000 г. (соавт. Ю.И.Савченков, А.А.Домрачев, М.Я.Домрачева).
2. Авторское свидетельство на рационализаторское предложение «Способ оценки инфекционно-воспалительного процесса при морфометрическом

- исследовании органов крыс» от 14.03.2000 г. (соавт. Ю.И.Савченков, А.А.Домрачев, М.Я.Домрачева).
3. Авторское свидетельство на рационализаторское предложение «Медикаментозная коррекция внутренней гидроцефалии плода инфекционного генеза» от 14.03.2000 г. (соавт. А.А.Морозова).
 4. Авторское свидетельство на рационализаторское предложение «Способ моделирования гестационного пиелонефрита» от 14.03.2000 г. (соавт. Ю.И.Савченков, А.А.Домрачев, М.Я.Домрачева, С.Н.Ефремов).

