

Глава 8. ПАТОЛОГИЯ ПЛОДА

8.1. Внутриутробная гипоксия.

Гипоксия плода в настоящее время занимает ведущее место в структуре причин перинатальной смертности (от 40 до 70%). Патологические изменения, приводящие к мертворождению и смерти детей в период новорожденности, в 60% случаев возникают в антенатальном периоде и только в 20% - во время родов. Особенно неблагоприятными для плода, страдающего хронической внутриутробной гипоксией, являются осложнения родовой деятельности, которые приводят к срыву компенсаторных механизмов и тяжелым последствиям. Перинатальная гипоксия является причиной 30-80% повреждений центральной нервной системы у плода и новорожденного, которые в свою очередь приводят к различным нарушениям соматического и нервно-психического развития детей, причем степень выраженности этих патологических отклонений зависит от длительности и тяжести внутриутробной гипоксии.

Для предотвращения опасных последствий кислородного голодания и обеспечения рождения здорового ребенка особое значение имеет своевременная диагностика гипоксии плода. Несмотря на выраженные изменения в фетоплацентарном комплексе при этой патологии, клинические проявления гипоксии незначительны. Диагностика гипоксии плода основывается на непосредственной оценке его состояния (параметры сердечной деятельности, двигательная и дыхательная активность, биологические показатели), а также на изучении среды обитания и жизнеобеспечения плода (ультразвуковая структура и функции плаценты, интенсивность кровотока в системе мать—плацента—плод, количество и биохимический состав околоплодных вод, показатели гормональной функции фетоплацентарного комплекса, состояние метаболических процессов, гемостаза и др.). Диагностическая и прогностическая значимость применяемых методов оценки состояния плода различна, поэтому для выявления патологии внутриутробного плода и дифференцирования ее причин необходимо комплексное использование различных методов исследования.

Аускультация сердцебиения плода при помощи акушерского стетоскопа является самым доступным методом оценки состояния внутриутробного плода.

Первое сообщение о возможности выслушивания сердцебиения плода принадлежит швейцарскому хирургу Mayer (1818). Он установил, что «прикладывая ухо к животу беременной женщины незадолго перед родами, с уверенностью можно узнать, жив плод или нет. Если плод жив, то можно слышать совершенно отчетливо удары сердца, которые легко отличаются от материнского пульса». Используя изобретенный Лаэннеком стетоскоп, М. Кер-

garadec правильно оценил диагностическое значение аускультации сердечной деятельности плода. Основные положения клинического применения аускультации в акушерстве были разработаны и изложены им на заседании Парижской медицинской академии 26.12.1821 г.

При этом оцениваются частота, ритм, звучность сердечных тонов, наличие шумов. Однако точность получаемых данных не соответствует современным требованиям (ошибка в подсчете ЧСС при аускультации может составить 10-15 уд./мин, невозможен подсчет ЧСС во время схватки и сразу после ее завершения).

Кардиотокография. В настоящее время одним из наиболее широко применяемых методов, позволяющих судить о состоянии плода как во время беременности, так и во время родов, является мониторинг за его сердечной деятельностью. Используют два способа регистрации кардиотокограммы: прямой и непрямой. При **прямом** способе (применение которого возможно только при отошедших околоплодных водах и головном предлежании плода) электрокардиограмма плода регистрируется с помощью электрода, фиксированного на коже головки плода, а для регистрации внутриматочного давления используется специальный катетер, введенный в полость матки.

Для регистрации кардиотокограммы непрямой методом используют ультразвуковой датчик, работа которого основана на эффекте Доплера. При помощи эластического пояса он фиксируется на передней брюшной стенке беременной в точке наилучшего выслушивания сердцебиения плода. Основой метода является регистрация на термочувствительной бумаге «мгновенной» частоты сердцебиения плода в виде ритмограммы. Для синхронной регистрации токограммы на передней брюшной стенке женщины несколько выше пупка у правого угла матки поясом закрепляется чувствительный тензодатчик. Для уменьшения вероятности ошибок в интерпретации данных КТГ регистрацию показателей рекомендуется проводить не менее 40-60 мин, с учетом суточных ритмов активности плода (с 9.00 до 14.00 и с 19.00 до 4.00) в положении беременной на спине (при наличии синдрома «нижней полой вены, который может имитировать гипоксию плода - в положении на левом боку). Доказано, что применение наружных датчиков практически не имеет противопоказаний и при исследовании беременных является оптимальным вариантом. Следует отметить, что получение стабильной качественной записи сердечной деятельности плода, позволяющей правильно оценить его состояние, возможно только в III триместре беременности.

При анализе кардиотокограммы оценивают **основную (базальную)** частоту сердечных сокращений (ЧСС) плода, быстрые изменения ЧСС от удара к удару - **осцилляции** и медленные изменения ЧСС — **акцелерации и децелерации**.

Базальный ритм — средняя величина между мгновенными значениями ЧСС плода без учета акцелераций и децелераций, т.е. середина уровня верхней и нижней границы записи ритмограммы. За нормокардию принята ЧСС от 120 до 160 уд./мин. Тахикардией считают увеличение ЧСС более 160

уд./мин (до 180 уд./мин - умеренная, свыше - выраженная), брадикардией ЧСС менее 120 уд./мин (выраженная - менее 100 уд./мин).

Амплитуда мгновенных осцилляций — определяется по отклонению мгновенных показателей ЧСС плода от базального ритма и наряду с частотой осцилляций характеризует реактивность плода. По амплитуде различают следующие типы variability ритма: «немой» или монотонный тип 0 — отклонения от средних значений базальной частоты 0-5 уд./мин; умеренно ундулирующий (уплощенный волнообразный) тип I - отклонения 6-9 уд./мин; ундулирующий (волнообразный) тип II- 10-25 уд./мин; скачущий (тип III — более 25 уд./мин. Подсчет осцилляций производят за 10 мин исследования.

Частота осцилляций — подсчитывается по количеству пересечений осцилляциями «плавающей линии», т.е. линии, соединяющей середины амплитуд (или по количеству пиков ЧСС плода) за одну минуту. По частоте осцилляции различают: низкие — менее 3 циклов/мин; умеренные — 3-6 циклов/мин и высокие — более 6 циклов/мин.

Акцелерации (учащения ЧСС) и **децелерации** (урежения ЧСС) - временные, проходящие изменения ритма продолжительностью от 15 с до 10 мин, амплитуда которых превышает амплитуду мгновенных осцилляций (или составляет более 15 уд./мин). Акцелерации и децелерации могут быть связаны со схватками (периодические), либо возникают в ответ на шевеление плода или спонтанное повышение тонуса миометрия (спорадические). По амплитуде различают умеренные изменения ЧСС - 15-30 уд./мин, средние — 30-60 уд./мин и значительные — свыше 60 уд./мин.

Акцелерации в антенатальном периоде имеют важное диагностическое и прогностическое значение. Их появление в ответ на движения плода и (или) повышение тонуса матки (не менее 5 за 30 мин наблюдения с амплитудой более 15 уд./мин) свидетельствует о благополучном состоянии плода.

Децелерации подразделяются следующим образом:

dip 0 — короткие (до 30 с) с умеренной амплитудой (до 30 уд./мин), возникают в ответ на шевеления плода и не являются признаком его гипоксии.

dip I — ранние периодические децелерации, наступают синхронно с маточным сокращением и заканчиваются с окончанием схватки, при этом ЧСС восстанавливается до исходного уровня. Продолжительность их от 20 до 50 с, амплитуда до 30 уд./мин. Также являются физиологическими и связаны с изменением маточно-плацентарного кровотока и повышением внутричерепного давления у плода во время схватки.

dip II — поздние децелерации, возникают через 30—60 с от начала схватки, восстановление исходной ЧСС длится более 60 с. Свидетельствуют о наличии гипоксии плода.

dip III — variability децелерации, различаются по времени возникновения относительно начала схватки, амплитуде и форме кривых записи кардиограммы. Этот тип децелераций связан обычно с патологией пуповины. По форме различают V-, U- и W-образные децелерации.

Продолжительность стабильного ритма — это время (в минутах либо в процентах по отношению ко всей записи), в течение которого не выявлено акцелераций. В тех случаях, когда на кардиотокограмме определяют децелерации, их длительность включают в общую продолжительность стабильного ритма, так как их наличие свидетельствует о нарушении состояния плода.

Для нормального состояния плода во время беременности характерны следующие показатели кардиотокограммы:

- ❖ базальный ритм 120-160 уд./мин;
- ❖ ундулирующий или слегка ундулирующий тип variability ритма (амплитуда осцилляций 5-25 уд./мин);
- ❖ частота осцилляций 3-6 циклов/мин;
- ❖ наличие спорадических акцелераций;
- ❖ децелерации отсутствуют (допускаются единичные спорадические короткие V-образные dip 0);
- ❖ продолжительность стабильного ритма не более 30%.

Для сердечной деятельности плода во время родов характерны те же параметры, но имеются некоторые особенности:

- ❖ при головном предлежании плода изменения его ЧСС в ответ на схватку либо отсутствуют, либо наблюдаются ранние непродолжительные децелерации;
- ❖ при родах в тазовом предлежании во II периоде базальный уровень ЧСС плода находится в пределах 170-180 уд./мин, реакцией плода на схватку является тахикардия.

При балльной системе определения состояния плода каждый из параметров кардиотокограммы оценивается в 2 балла при хорошем состоянии плода, в 1 балл при начальных признаках гипоксии и в 0 баллов — при выраженном страдании плода. Соответственно, общая оценка при нормальном состоянии плода — 8-10 баллов, при угрожающем состоянии плода — 7 баллов, при начальных признаках гипоксии — 5-6 баллов и при выраженном страдании плода — 4 балла и менее. В клинической практике наибольшее распространение для анализа антенатальной КТГ получили шкалы Лиона, Готье, Ариаса, для оценки состояния плода во время родов — шкалы Фишера, Кребса.

В настоящее время для повышения точности диагностики гипоксии плода предложены методы автоматизированной расшифровки кардиотокограммы с компьютерным анализом данных и вычислением интегральных показателей состояния плода (ПСП), выраженных в баллах. Использование этих методов позволяет значительно сократить затраты времени на проведение исследования и обучение персонала. Компьютерная КТГ может применяться даже при отсутствии достаточно квалифицированного персонала. Широкой распространенности метода в настоящее время препятствует недостаточная техническая оснащенность учреждений практического здравоохранения.

Большое диагностическое и прогностическое значение имеет применение функциональных проб. Наибольшее распространение получил **нестрессовый тест (ИСТ)** в связи со своей безвредностью, а также высокой диагностической и прогностической ценностью. Суть метода заключается в появлении акцелераций в ответ на самопроизвольные движения плода или спонтанные сокращения матки. Положительный ИСТ в 99% случаев является достоверным критерием благополучного состояния плода. Отсутствие учащения сердцебиения (нереактивный ИСТ), особенно при повторном контрольном исследовании, может свидетельствовать о напряженности и истощении компенсаторных реакций плода.

Для более точного определения состояния плода и снижения частоты ложноотрицательных ИСТ была предложена **стрессовая кардиотокография** с использованием функциональных проб: нагрузочных («Степ-тест», дозированная физическая нагрузка матери на велоэргометре, тест с переменной положения плода), механических (пальпаторная, толчковая), термических (холодовая и тепловая), медикаментозных (окситоциновый, эуфиллиновый, глюкозовый тесты), проб с задержкой дыхания, вдыханием различных газовых смесей, методов дозированного звукового или вибрационного воздействия на плод, опосредованных рефлекторных методов стимул ляцции плода (маммарный тест) и др.

Актография - регистрация двигательной активности плода с помощью ультразвука в реальном масштабе времени — также позволяет выявлять гипоксию плода (при этом наблюдается отсутствие или значительное снижение двигательной активности). Недостатками метода являются значительные затраты времени на расшифровку полученных результатов и низкая информативность при изолированной оценке актограмм (значительно уступает анализу сердечной деятельности), однако в комплексной оценке биофизического профиля плода метод используется достаточно широко.

Совпадение субъективных ощущений беременной с данными объективного исследования при оценке двигательной активности плода наблюдается в 82-87% случаев, поэтому наблюдения женщины являются скрининг-методом для раннего определения дистресса плода (подсчет ведется в течение 30 мин, нормальным считается 3 шевеления за 10 мин).

Биофизический профиль плода (БФП). Для повышения диагностической и прогностической точности используемых методов оценки состояния плода было предложено оценивать их в комплексе с определением БФП по 5 переменным составляющим (большие движения туловища плода, дыхательные движения, тонус плода, нестрессовый тест, объем амниотической жидкости) (Manning F.A., 1980). Нормальному состоянию плода соответствует оценка 8-10 баллов. Оценка 7 баллов требует повторного исследования. При оценке 4-6 баллов начинают лечение гипоксии плода, акушерскую тактику выбирают с учетом признаков зрелости плода и степени подготовленности мягких родовых путей. Крайне неблагоприятный прогноз для плода наблюдается при оценке менее 3 баллов, в данном случае необходимо немедленное родоразрешение. Внедрение БФП привело к значительному сниже-

нию уровня общей перинатальной смертности за счет своевременного определения показаний к экстренному родоразрешению. Учитывая менее благоприятные исходы для плода при наличии III степени зрелости плаценты, некоторые акушеры предлагают учитывать этот показатель при оценке БФП. Изолированная оценка маловодия и степени зрелости плаценты малоинформативна, и использовать эти данные можно только в комплексе с другими методами исследования состояния плода.

Допплерометрия. В настоящее время широко разрабатывается и внедряется в практику исследование объемно-скоростных характеристик кровотока в сосудах матки, пуповины и плода методом Допплера. Установлено, что нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока объективно отражают тяжесть гестоза и характеризует степень страдания плода. К индикаторам перинатального риска повреждений головного мозга у плода и новорожденного гипоксического генеза относятся в первую очередь систоло-диастолическое отношение и индекс сосудистой резистентности в сосудах пуповины и церебральных сосудах плода. Наиболее устойчивым к хроническим гипоксическим воздействиям является маточно-плацентарный кровоток. Характер и степень выраженности нарушений в различных звеньях кровообращения в системе мать-плацента—плод позволяет оценить степень гипоксии плода, эффективность ее терапии, определить тактику ведения беременности и родов, а также спрогнозировать течение периода новорожденности. В диагностике начальных проявлений хронической гипоксии плода ультразвуковая доплерометрия существенно уступает компьютерной КТГ, однако при критических состояниях плода ценность ее значительно повышается. Установлена высокая информативность положительного прогностического теста (точность метода составляет от 89 до 93% для различных участков маточно-плацентарно-плодового комплекса) наряду с очень низкой точностью (в среднем 50%) отрицательного прогностического теста. Из этого следует, что нормальные показатели кровотока не могут использоваться в качестве достоверного критерия для оценки состояния плода.

Электрокардиография. Для изучения сердечной деятельности плода по данным электрокардиографии в настоящее время используется только прямой (внутриматочный) метод, когда электрод накладывается на головку плода (скальп-электрод). Нарушение проводимости сердца при гипоксии характеризуется удлинением и изменением зубца Р, увеличением интервала Р-Q и комплекса QRS, укорочением интервала Q-T. Гипоксия плода приводит также к изменению структуры сердечных комплексов: становится плоским или отрицательным сегмент S-T, появляется расщепление зубцов, инверсия зубца Т, деформация комплекса QRS, возможны аритмии и другие изменения.

Синхронная запись электрокардиограммы и фонокардиограммы плода позволяет провести фазовый анализ сердечной деятельности.

Биохимические и гормональные методы исследования. Совершенствование функциональных (биофизических) методов контроля за состоянием плода сопровождается тенденцией к снижению использования в клиниче-

ской практике биохимических маркеров нарушений в фето- плацентарной системе.

Однако и в настоящее время биохимический профиль является важной составляющей комплексной оценки состояния плода, особенно при беременности высокого риска.

Из энзимов к маркерам состояния плода *относятся щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), γ -глутаматтранспептидаза (ГГТП), креатинфосфокиназа (КФК)* и др. ферменты. Неблагоприятным прогностическим признаком для плода является быстрое повышение активности ЩФ в крови (особенно термостабильной фракции) с последующим резким снижением активности. О гипоксии плода может свидетельствовать повышение активности ЛДГ.

Определение различных типов специфических белков беременности в комплексе с другими методами также используется в диагностике гипоксии плода. Наиболее информативным считается снижение уровней *АФП, трофобластспецифического S-гликопротеина и γ -глобулина*.

Наблюдаются изменения гемостазиологических показателей - повышение агрегационной активности тромбоцитов, снижение концентрации тромбоцито'в, гиперфибриногенемия и др.

В последние годы исследуется возможность применения для ранней диагностики гестозов и нарушений состояния плода характеристик *перекисного окисления липидов (ПОЛ) и систем антиоксидантной защиты (АОЗ)*. Гипоксия плода характеризуется избыточным накоплением продуктов ПОЛ типа шиффовых оснований, малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в крови беременных. Одновременно наблюдается дисбаланс систем АОЗ, проявляющийся снижением активности антиоксидантных и антиперекисных ферментов (*каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы*), уменьшением *общей антиоксидантной активности плазмы, концентраций восстановленного глутатиона, SH-групп, церулоплазмина, а-токоферола*.

В родах возможно исследование газового состава и кислотно- основного состояния крови из предлежащей части плода. Для гипоксии характерно снижение рН ниже 7,20.

Наиболее распространенными из гормональных показателей функции плаценты и состояния плода являются уровни эстриола, кортизола и плацентарного лактогена в крови матери и экскреция эстриола с мочой. Оценку концентрации гормонов проводят в абсолютных числах и в процентах к нормальному уровню для каждого срока гестации. В стадии компенсаторных изменений наблюдается повышение в крови уровня одного или двух гормонов и снижение других. При дальнейшем нарастании патологических изменений происходит срыв компенсаторных механизмов, проявляющийся резким снижением концентрации (на 30-50% и более для эстриола и кортизола). Снижение плацентарного лактогена (более чем на 20%) и уменьшение отношения содержания плацентарного лактогена в крови беременных к таковому

в околоплодных водах (до 6:1 и менее при норме 9:1 и более) свидетельствуют о плацентарной недостаточности и тяжелом страдании плода.

Установлена корреляция между содержанием в плазме крови у беременных эндорфина и норадреналина с тяжестью гестоза и состоянием плода и новорожденного (при тяжелом гестозе содержание этих веществ соответственно в 3,6 и 1,5 раза выше, чем при нормальном течении беременности).

Современные методы терапии гипоксии плода многочисленны и разнообразны. Хроническая гипоксия плода имеет, как правило, смешанный характер и обусловлена рядом взаимодействующих факторов: нарушением сосудистого тонуса, снижением маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока, ухудшением реологических свойств крови и микроциркуляции, повреждением клеточных мембран под действием избыточной перексидации липидов на фоне дисбаланса процессов свободно-радикального окисления и систем антиоксидантной защиты, нарушением обменных процессов в организме матери, плода и в плаценте. При назначении лечения необходимо учитывать все вышеперечисленные особенности заболевания. Исходя из положения о тесной взаимосвязи растущего плода с организмом матери, лучшим методом антенатальной защиты плода у беременных является профилактика и терапия заболеваний, приводящих к нарушениям состояния плода.

В *лечении гипоксии плода* можно выделить следующие основные направления.

Воздействие на этиологические и патогенетические факторы, лечение экстрагенитальной и акушерской патологии.

Воздействие на периферическую и органную гемодинамику (в том числе непосредственно на маточно-плацентарно-плодовый кровоток) с коррекцией сосудистого тонуса, реологических свойств и гемостазиологических показателей крови.

Нормализация основных видов обмена, устранение метаболических сдвигов в фетоплацентарной системе (на уровне мембран клеток).

Среди многочисленных лекарственных средств, применяемых при гипоксии плода, можно выделить несколько групп.

Вазоактивные препараты. Обладая различными механизмами действия (спазмолитический эффект, уменьшение общего периферического сопротивления, нормализация капиллярного кровотока и коллатерального кровообращения, ангиопротекторная активность), препараты в конечном счете улучшают перфузионные процессы в маточно-плацентарно-плодовом комплексе.

❖ эуфиллин — используются внутривенные инфузии 10 мл 2,4% раствора в 500 мл 5% раствора глюкозы (при хронической гипоксии курсами до 10 дней);

❖ компламин — применяется внутривенно (2 мл 15% раствора в 500 мл 5% раствора глюкозы), внутримышечно (по 2 мл 15% раствора 1-2 раза в день) курсом 10—14 дней с последующим переходом на оральный прием (по 0,15 г с в таблетках 3 раза в день);

Применяются также другие спазмолитические, и гипотензивные препараты: но-шпа, папаверин, дибазол, апрессин, адельфан, α -адреноблокаторы (фентоламин), антагонисты кальция (коринфар, форинон).

Препараты, улучшающие реологические свойства крови. За счет уменьшения вязкости крови, антиагрегационных свойств, повышения эластичности эритроцитов препараты восстанавливают кровоток в капиллярном русле, снижают сопротивление периферических сосудов, улучшают кровоток в системе мать-плацента-плод.

- ❖ реополиглюкин — 500 мл 10% раствора внутривенно капельно 1 раз в день, 3-5 дней;

- ❖ белковые препараты для внутривенного введения — сухая плазма, альбумин (по показаниям);

- ❖ курантил — при острой гипоксии вводится внутривенно однократно в дозе 20 мг (4 мл 5% раствора) в 20 мл 40% раствора глюкозы, затем капельно (6 мл 5% раствора в 300 мл 5% раствора глюкозы); для лечения хронической гипоксии внутривенно капельно вводят препарат в течение 3-5 дней (6 мл 5% раствора в 300 мл 5% раствора глюкозы), после чего назначают по 0,025 г внутрь 4 раза в день курсом до 4 нед.;

- ❖ трентал - применяется внутривенно капельно (5 мл 2% раствора в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия, 5% раствора глюкозы или реополиглюкина), начиная со скорости введения 8-10 капель/мин, постепенно увеличивая ее до 20—25 капель/мин. Для предупреждения синдрома «обкрадывания» за 30 мин до введения рекомендуется ввести 1 мл 0,06% раствора коргликона. Курс лечения - 5-7 дней, затем переходят на энтеральный прием препарата (по 0,1 г внутрь 3 раза в день до 4-6 нед.);

- ❖ аспирин — применяется в микродозах — по 0,125 г внутрь 2 раза в день, 10 дней;

- ❖ инфузионная терапия.

Следует иметь в виду, что длительность действия большинства препаратов ограничена 15-30 минутами, по истечении которых показатели состояния плода возвращаются к исходным. Учитывая выраженное влияние низкомолекулярных растворов на центральную гемодинамику матери, применение их должно проводиться с осторожностью и обязательно под тщательным мониторингом наблюдением за состоянием плода.

α -Адреномиметики (бриканил, алулент, ритодрин, партусистен, гинипрал и др.) находят все более широкое применение в лечении хронической гипоксии плода. В основе их положительного влияния на состояние плода лежит выраженный токолитический эффект, приводящий к снижению артериального давления, улучшению маточно-плацентарного кровотока и газообмена плода, β -адреномиметики выступают синергистами антигипоксантов, предупреждают гемоциркуляторные расстройства, связанные с возможным развитием синдрома «нижней полой вены». Установлено также свойство препаратов активировать метаболизм плаценты, стимулируя ее гормональную функцию ускоряя регенерацию трофобласта. Существенно ограничивает применение β -адреномиметиков наличие у них побочных эффектов (тахикар-

дия, артериальная гипотензия у матери, тошнота, рвота, мышечная слабость, нередко - индивидуальная непереносимость) и противопоказаний (пороки сердца, нарушение сердечного ритма, тиреотоксикоз, глаукома). Избежать побочных эффектов и получить хороший лечебный эффект при хронической гипоксии возможно путем снижения дозы препаратов и применения их вместе с сигетином или в комбинации с амтизолом. При назначении β -адреномиметиков рекомендуется учитывать тип центральной материнской и плодово-плацентарной гемодинамики (по данным реографии и доплерометрического исследования кровотока в системе мать-плацента-плод).

Наибольшее распространение получили:

❖ партусистен — лечение начинают с внутривенного введения 0,5 мг препарата, разведенного в 250-500 мл 5% раствора глюкозы, со скорости 15-20 капель/мин до расслабления матки, затем переходят на прием препарата внутрь в виде таблеток по 5 мг каждые 2—3 ч, 3-5 дней;

❖ гинипрал - вводят внутривенно капельно (50 мкг препарата на 500 мл 5% раствора глюкозы), начиная со скорости 15-25 капель/мин до расслабления матки (не более 60 капель/мин), затем назначают внутрь по 0,5 мг 4-6 раз в день.

Для снятия побочных эффектов рекомендуется введение изоптина (верапамила) в дозе 30 мг внутривенно или прием 1 таблетки (40 мг) под язык до полного рассасывания. Следует отметить, что применение (3-адреномиметиков возможно только в специализированных лечебных учреждениях под строгим контролем за состоянием беременной и плода.

Эстрогены и их аналоги - снижают дистрофические процессы в плаценте, улучшают ее васкуляризацию, нормализуют маточно-плацентарное кровообращение. Применяются следующие препараты:

❖ эстрадиола дипропионат - для профилактики и лечения гипоксии вводят внутримышечно по 20 000 ЕД (2 мл 0,1% масляного раствора), ежедневно в течение 15 дней;

❖ фолликулин - по 5000 ЕД внутримышечно ежедневно в течение 15 дней;

❖ сигетин — синтетический эстрогеноподобный препарат, вводится внутримышечно с целью улучшения жизнедеятельности плода (по 2-4 мл 1% раствора) или в виде внутривенных инфузий 20 мл 1% раствора в 400 мл 5% глюкозы. Курс лечения 10 дней. Сигетин улучшает транспортную функцию плаценты, повышая проницаемость плацентарных сосудов, оказывает избирательное спазмолитическое действие на сосуды матки, не влияя на общую гемодинамику. Однако стимулирующее действие препарата на миометрий ограничивает его использование при недоношенной беременности.

Нейротропные препараты. В литературе имеются данные об эффективности влечения гипоксии плода препаратов, снижающих обменные процессы в организме и, таким образом, защищающих мозг плода от повреждающего действия гипоксии. К этой группе относятся аминазин, седуксен. Используются также препараты, воздействующие на ГАМК-ергические системы (гаммалон, натрия оксибутират, пантогам, фенибутидр.). Препараты

этой группы снижают потребление кислорода ЦНС плода (без существенного подавления функций ее жизненно важных центров) за счет создания у него фармакологического гипобиоза. Следует помнить, что указанные средства не устраняют основную причину гипоксии, а бесконтрольное их применение может ухудшить состояние плода.

Средства, улучшающие газообмен и метаболизм включают энергетические субстраты, кислород, анаболики, ноотропы, антиоксиданты и антигипоксанты, актопротекторы.

Энергетические субстраты. Глюкоза — главный субстрат окислительного метаболизма плода, запасы которого при кислородном голодании быстро истощаются из-за перестройки метаболизма на менее энергетически выгодный анаэробный путь превращения углеводов. Глюкоза стимулирует маточно-плацентарное кровообращение, повышает способность мозговой ткани усваивать кислород крови. Одним из первых способов лечения гипоксии плода было предложенное в 1945 г. В.Н.Хмельницким сочетанное введение 40-50 мл 40% раствора глюкозы с одновременной ингаляцией кислорода. В 1952 г. А.П.Николаев дополнил эту комбинацию третьим веществом — кордиамином. Получившаяся в результате схема «триада Николаева» многие годы использовалась в акушерстве и давала положительные результаты. Действие «триады» основано на повышении сопротивляемости плода к неблагоприятным воздействиям. Учитывая положительное влияние эстрогенов на маточно-плацентарный кровоток; А.Н.Николаев в 1963 г. дополнил основной вариант «триады» внутримышечным введением 20 тыс. М Е эстрадиола, что позволило еще больше повысить эффективность схемы.

В.Н.Хмельницкий в 1961 г. предложил использовать для лечения гипоксии внутривенное введение 6-10 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты и 5-10 мл 10% раствора хлорида кальция. Внедрение предложенных методик способствовало снижению мертворождаемости, позволяя дожидаться более выгодных условий для оперативного родоразрешения, однако проблемы хронической гипоксии плода оно не решило. Последующие исследования показали, что эффект от внутривенного введения 40 мл 40% раствора глюкозы продолжается лишь в течение 30-40 мин., при этом в крови матери значительно возрастает уровень лактата, что способствует усилению ацидоза у матери и плода. Поэтому в настоящее время используются более длительные инфузии растворов глюкозы меньшей концентрации (5-10%), что не сопровождается накоплением в организме плода недоокисленных продуктов обмена. Установлено, что эффективность глюкозы в лечении гипоксии плода значительно повышается при ее сочетанном применении с раствором новокаина, тренталом.

Кислород. Вопрос о его применении в акушерской практике требует дальнейшего изучения, учитывая дуализм действия кислорода в организме. Наряду с положительными эффектами оксигенации, установлено, что избыточное количество кислорода (при длительной ингаляции) оказывает токсическое действие на ферментные системы плода, приводит к гипероксидации и к окислению сурфактанта, что уменьшает поверхностное натяжение альве-

ол и препятствует полному расправлению легких. Чрезмерное насыщение крови кислородом приводит к уменьшению кровотока через артериальный проток, уменьшению сопротивления легочных сосудов, сужению сосудов пуповины и другим нарушениям. Оптимальным считается вдыхание 50-60% воздушной смеси в течение ограниченного промежутка времени (по 30-60 мин 2 раза в день).

Имеются данные об эффективности гипербарической оксигенации в комплексной терапии плацентарной недостаточности при гестозе, однако применение метода ограничено рядом противопоказаний со стороны матери (черепно-мозговые травмы в анамнезе, заболевания ЛОР-органов, повышенная чувствительность к кислороду, некоторые заболевания ССС). Кроме того, имеются работы, свидетельствующие о реализации позитивных эффектов гипербарической кислородотерапии через активацию кислородзависимых свободнорадикальных процессов и сопряженных с ним метаболических реакций, что требует достаточно серьезного отношения с учетом дисбаланса в системах ПОЛ и АОЗ при гипоксии плода. Для предотвращения вредного действия кислорода применяют антиоксиданты.

Анаболические препараты оказывают хорошее действие на метаболическую функцию плаценты, являясь активаторами пластического обмена и принимая непосредственное участие в синтезе белковых молекул.

Оротат калия — назначается внутрь по 0,5 г (за 1 ч до еды) 3 раза в день в течение 20-40 дней, возможно проведение повторных курсов;

Рибоксин - принимается по 0,2-0,4 г внутрь 3 раза в день курсами по 20 дней.

Используются для лечения гипоксии средства, воздействующие на процессы тканевого дыхания - витамины В₁, В₂, С, кокарбоксилаза, АТФ и препараты, ускоряющие ее синтез, незаменимые аминокислоты (метионин, глутаминовая кислота).

Ноотропы. Из препаратов этой группы хорошо изучены противогипоксические свойства пирацетама, который улучшает обменные процессы в мозговой ткани плода, благоприятно влияет на измененный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и повышает антикоагулянтную активность крови у беременных с гестозом, улучшает маточно-плацентарное и плацентарно-плодовое кровообращение, повышает устойчивость плода к гипоксии как во время беременности, так и в родах. Кроме того, препарат обладает антиоксидантными свойствами. К числу противопоказаний для использования препарата относятся склонность к кровоточивости, тромбоцитопатии, олигурия.

Антиоксиданты. Установление значительной роли процессов перекисного окисления липидов в генезе гипоксии плода свидетельствуют о необходимости включения препаратов с антиоксидантной активностью в комплексную терапию кислородного голодания плода. Эти исследования позволили раскрыть или значительно расширить представления о механизмах клинической эффективности медикаментозных средств, давно используемых в акушерстве для лечения внутриматочной гипоксии (витаминов А, Е, С, стероинов, убихинона, фосфолипидов, унитиола и т.д.), а также дают

основание для поиска новых эффективных антигипоксантов с антиоксидантной активностью среди препаратов различных фармакологических групп.

Значительно повышает толерантность плода к гипоксии при гестозах сочетанное внутривенное применение 5% раствора унитола и 5% раствора аскорбиновой кислоты. Установлено, что при введении данной комбинации препаратов происходит нормализация окислительно-восстановительно-го равновесия в триод-дисульфидной и аскорбатной системах, повышается устойчивость липопротеиновых комплексов. Об улучшении состояния плода свидетельствует положительная динамика кардиотокограммы. Учитывая утеротоническое действие препаратов (без повышения базального тонуса миометрия), целесообразно их применение при лечении гипоксии плода на фоне слабости родовой деятельности.

Имеются достоверные данные о высокой эффективности экзогенных фосфолипидов при гипоксии плода. Установлено, что назначение эссенциале в виде внутривенных инфузий (по 10 мл в 200-300 мл 5% раствора глюкозы) с одновременным приемом препарата внутрь (по 7 капсул в сутки) и последующим оральным приемом до срока родоразрешения в той же дозировке приводит к улучшению маточно-плацентарного кровотока, диффузионных свойств плаценты, нормализации обменных процессов у плода. Обладая антиоксидантной активностью, препарат способствует снижению интенсивности процессов липопероксидации, восстановлению структуры и нормализации функций биологических мембран. Назначение препарата приводит к значительному улучшению исходов беременности для плода. ,

Антигипоксанты занимают важное место в лечении гипоксии плода. Действие препаратов основано на изменении энергетического обмена за счет оптимизации окислительно-восстановительных процессов в митохондриях и микросомах. Наиболее изученными в акушерской практике представителями этой группы являются производные аминомочевины — гутимин, амтизол, тримин. При введении препаратов не наблюдается повышенной продукции молочной кислоты и других метаболитов, приводящих к ацидотическим сдвигам в организме. Эффективность препаратов повышается при их сочетанном применении с сигетином, β -адреномиметиками, донаторами сульфгидрильных групп, рациональной инфузионной терапией. Улучшение показателей плода при внутривенном введении в дозе 4-6 мг/кг массы тела происходит через 20-30 минут от начала введения, причем выраженный лечебный эффект наблюдается в 70-85% случаев. Среди побочных эффектов установлена способность препаратов вызывать раздражение сосудистой стенки при длительном введении и потенцирование эффектов окситоцических препаратов, что требует осторожности при лечении гипоксии плода на фоне родостимулирующей терапии.

Актопротекторы — выраженный терапевтический эффект, подтвержденный данными биохимических исследований, наблюдается в эксперименте при использовании бемитила и этомерзола в комплексном лечении хронической гипоксии плода. При их применении установлено повышение активности каталазы, супероксиддисмутазы, уровня g-SH и снижение кон-

центрации малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в крови беременных и новорожденных, что свидетельствует о нормализации систем антиоксидантной защиты, снижении неконтролируемой перекисидации липидов и протективном действии препарата от повреждающего действия гипоксии.

Следует учитывать, что действие большинства препаратов, используемых для лечения гипоксии, кратковременно, к тому же при их назначении необходим строгий учет особенности фармакокинетики, фармакодинамики, противопоказаний и возможного отрицательного влияния на состояние плода. В комплекс лечения обязательно входит лечебно-охранительный режим (необходимо исключить эмоциональное напряжение), диетотерапия (сбалансированное питание с достаточным количеством витаминов и легкоусвояемого белка).

К методам лечения плацентарной недостаточности относятся также абдоминальная декомпрессия, плазмаферез, эндоваскулярная лазерная терапия, индуктотермия (диатермия) околопочечной области, воздействие «бегущего» импульсного магнитного поля, рефлексотерапия. Однако эффекты этих методов кратковременны, и применение их целесообразно только в комплексе с другими способами терапии хронической гипоксии плода.

Таким образом, в настоящее время акушеры и неонатологи располагают целым рядом методов и средств в борьбе с кислородным голоданием плода. К сожалению, ни один из предложенных способов не является универсальным, каждому из них присущи те или иные недостатки. Поэтому, несмотря на возросшие возможности современной терапии гипоксических состояний плода, и сегодня следует важнейшее значение придавать профилактике внутриутробной гипоксии в период беременности и рациональному ведению родов. По-прежнему актуальным остается вывод, сделанный 60 лет назад известным отечественным акушером-гинекологом Г.Г.Гентером: «Профилактика асфиксии внутриутробного плода заключается в индивидуально правильном ведении родов. . . Терапия асфиксии состоит в возможно скором и бережном родоразрешении».

8.2. Синдром задержки внутриутробного развития плода.

Синдром задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) — замедление роста и развития плода, проявляющееся при рождении недостаточной массой тела и низкими морфологическими показателями зрелости по отношению к их гестационному возрасту. Выявляется у 5-12% доношенных новорожденных; у недоношенных частота ЗВУР возрастает до 18-24%. Развивается в результате плацентарной недостаточности (при гестозе, длительной угрозе прерывания беременности и др. патологии).

Факторы ЗВУР:

❖ материнские (дефицит в питании белков, витаминов, цинка, селена и др. микроэлементов; хронические заболевания почек, легких, гемоглобинопатии; длительное бесплодие и мертворождения в анамнезе; гестоз; алкоголизм, наркомания, курение);

- ❖ плацентарные (патология плаценты — недостаточная масса и поверхность; фиброз, инфаркты, частичная отслойка);
- ❖ социально-биологические (плохое экономическое положение, подростковый возраст, профессиональные вредности, хроническая интоксикация, вибрация и др.);
- ❖ плодовые (хромосомные заболевания, генерализованные внутриутробные инфекции, многоплодная беременность).

Классификация ЗВУР:

- ❖ симметричная форма (имеется значительный дефицит массы тела, роста и окружности головки по отношению к гестационному возрасту);
- ❖ асимметричная форма (имеется значительный дефицит массы тела при нормальном росте и окружности головки для данного гестационного возраста).

Степени тяжести ЗВУР:

- ❖ степень — отставание плода по массе и размерам на 2-3 недели по отношению к гестационному возрасту;
- ❖ степень — отставание на 3-4 недели;
- ❖ степень — отставание более 4 недель.

Диагностика:

- ❖ выявление факторов риска при сборе анамнеза;
- ❖ недостаточная прибавка массы тела беременной;
- ❖ УЗИ (динамическая фетометрия, плацентометрия);
- ❖ КТГ плода (с использованием нестрессового теста);
- ❖ доплерометрическое исследование кровотока в сосудах фетоплацентарного комплекса;
- ❖ исследование околоплодных вод (амниоскопия, биохимический анализ);
- ❖ при рождении — морфологическое определение гестационного возраста, массо-ростового индекса, лабораторные исследования, консультации специалистов.

Лечение ЗВУР:

- ❖ терапия направлена на пролонгирование беременности в соответствии с выявленными заболеваниями и осложнениями беременности, дефектами питания; назначение витаминных препаратов; метионина, кислоты глутаминовой, кокарбоксилазы;
- ❖ улучшение фетоплацентарного кровотока (абдоминальная декомпрессия, гипербарическая оксигенация, эуфиллин, трентал, реополиглюкин, β-адреномиметики, антикоагулянты и др.);
- ❖ пирацетам, эссенциале, верапамил, актовегин;
- ❖ по показаниям — немедленное родоразрешение (через естественные родовые пути или кесаревым сечением).

8.3. Врожденные пороки развития плода.

В античном мире считалось, что пороки развития являются следствием божественного вмешательства и служат пророческими предзнаменованиями, хотя часто и трудными для интерпретации. В противоположность этому в иудаизме и христианской религии было принято менее великодушное отношение к роли родителей. Пороки развития часто считались результатом вмешательства сатаны и издевательством над божьим созданием, наказанием за тяжелый грех родителей или оскорблением Бога. Вера в то, что дети с пороками развития являются результатом сожительства с животными, стара как мир, но мать и ребенок, которым предъявлялось такое обвинение, вероятно, сталкивались со значительно большей моральной антипатией среди иудеев и христиан, чем среди поклонников язычества, чьи боги часто имели внешний вид животных или человеко-животных.

Под термином «врожденный порок развития» (ВПР) следует понимать стойкие морфологические изменения органа или всего организма, выходящие за пределы вариаций их строения. Врожденные пороки развития возникают внутриутробно в результате нарушения процессов развития зародыша или (значительно реже) после рождения ребенка как следствие нарушения дальнейшего формирования органов (например, пороки развития зубов, персистенция артериального протока), остановки в развитии органа или всего организма. Однако обычно врожденными называют пороки, возникшие внутриутробно. Как синонимы термина «врожденные пороки развития» могут применяться термины «уроденные аномалии», «врожденные пороки» и «пороки развития». *Врожденными аномалиями* чаще называют пороки развития, не сопровождающиеся нарушением функции органа, например деформации ушных раковин, не обезображивающие лица больного и существенно не отражающиеся на восприятии звуков. *Уродствами* называют пороки развития, которые обезображивают часть или все тело и обнаруживаются уже при наружном осмотре. Исходя из принципов деонтологии, этим термином лучше не пользоваться, тем более, что термин «уродство» — понятие скорее социальное, чем медицинское. Понятие «врожденный порок» не ограничивается нарушениями развития, а включает в себя и врожденные нарушения обмена веществ.

Тератология (от греческого *teras, teratos* — урод, чудовище) — наука об этиологии, патогенезе и проявлениях врожденных пороков развития. Клиническая тератология, кроме того, изучает клинику, диагностику, методы лечения и профилактики этих заболеваний. Попытки объяснить причины врожденных пороков имеют многовековую историю, однако как наука тератология стала развиваться лишь с начала XIX столетия, после того как Этьен Жоффруа Сент-Илер (1822) применил экспериментальный метод для изучения причин уродств. Его сын Исидор Сент-Илер значительно расширил возможности эксперимента и «с небывалой до того последовательностью изучил и систематизировал огромный материал по разнообразным уродствам» (Канаев И.И., 1959). Он же предложил называть науку об уродствах тератологи-

ей. В последние годы тератология привлекает к себе пристальное внимание! различных исследователей, о чем свидетельствуют многочисленные международные конгрессы и симпозиумы, собирающие огромные аудитории врачей и биологов, а также тысячи публикаций по различным вопросам тератологии.

С 1990 г. создана и успешно работает международная информационная тератологическая база данных ENTIS, более подробную информацию можно получить на сайте www.entis-sorg.com.

Столь значительный интерес к врожденным порокам развития следует объяснять двумя факторами. Во-первых, тератология, благодаря достижениям эмбриологии, сравнительной анатомии, генетики и воспроизведению в эксперименте многих врожденных пороков, стала познавать причины врожденных пороков, что послужило предпосылкой к их профилактике. Во-вторых, врожденные пороки являются частыми и нередко тяжелыми страданиями, занимающими одно из первых мест в структуре детской заболеваемости, а также перинатальной и ранней детской смертности. Показатели популяционной частоты пороков колеблются в широких пределах, не имея в последние годы тенденции к снижению и составляя в отдельных странах от 2,7 до 16,3% (Норкег У., 1982; Лазюк Г.И., 1991; Кулаков В.И., Голубев В.А., 1999). Вариабельность частоты врожденных пороков развития, учитывая отсутствие точного определения этого термина, в значительной мере зависит от того, что именно относить к врожденным порокам (так, например, в тератологических работах, особенно экспериментальных, нередко как пороки развития описывают врожденные опухоли, внутриутробно развившиеся некрозы и др.). Также влияют на эти показатели различия в полноте учета данных (используются ли данные клиницистов, патологоанатомов либо тех и других); возрастном и количественном составе обследованных групп, географические особенности, продолжительность наблюдения за данным регионом и др. В структуре пороков развития наибольший удельный вес составляют врожденные пороки сердца, дефекты ЦНС, множественные пороки развития, пороки развития желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Если принять во внимание, что возможности хирургического лечения многих ВПР ограничены, а для состояний, сопровождающихся умственной отсталостью, бесперспективны, то очевидна не только медицинская, но и социальная значимость проблемы. Решение этой проблемы заключается в пренатальной диагностике врожденных и наследственных заболеваний и соответственном (по показаниям) прерывании беременности в I-II триместрах, что более безопасно как для физического, так и для психического здоровья женщины (Савельева Г.М. и др., 1997; Кириллова Е.К. и др., 2000).

ВПР чрезвычайно многообразны, количество нозологических форм их исчисляется тысячами. Они различаются по этиологическому признаку, последовательности возникновения в организме, времени воздействия тератогенного фактора и локализации. Наиболее распространены классификации, основанные на этиологическом принципе и локализации.

По этиологическому принципу различают три группы пороков:

а) **наследственные** (около 20%), возникшие в результате мутаций, т.е. стойких изменений наследственных структур в половых клетках (гамети-ческие мутации), или (значительно реже) в зиготе (зиготические мутации). В зависимости оттого, на каком уровне произошла мутация, наследственно обусловленные пороки подразделяют на генные и хромосомные;

б) **экзогенные** (около 35%), обусловленные повреждением терато-генными факторами непосредственно эмбриона или плода, при этом под те-ратогенными факторами понимают любую вредность, которая, действуя в период беременности, приводит к развитию врожденных пороков, не вызы-вая при этом нарушений наследственных структур;

в) **мультифакторные** — произошедшие от совместного воз-действия генетических и экзогенных факторов, когда ни один из них отдель-но не является причиной порока.

Причины врожденных пороков у человека можно представить в следу-ющей схеме.

А. Эндогенные:

- ❖ изменения наследственных структур (генные мутации и хромосом-ные аберрации).
- ❖ эндокринные заболевания.
- ❖ «перезревание» половых клеток.
- ❖ возраст родителей

Б. Экзогенные:

Физические факторы:

- ❖ радиационные;
- ❖ механические.

Химические факторы:

- ❖ лекарственные вещества;
- ❖ химические вещества, применяемые в быту и промышленности;
- ❖ гипоксия;
- ❖ неполноценное питание.

Биологические факторы:

- ❖ вирусы;
- ❖ микоплазмы;
- ❖ протозойные инфекции;
- ❖ изоиммунизация.

В. Мультифакторные.

Условность приведенной схемы очевидна, так же, как условно деление на внешнюю и внутреннюю среду, однако методически такая классификация оправдана, поскольку она способствует систематизации материала.

В зависимости от времени воздействия вредных факторов и, соответ-ственно, объекта поражения, выделяют следующие формы пороков развития.

Гаметопатии — патологические изменения в половых клетках, про-изошедшие до оплодотворения и приводящие к спонтанному прерыванию беременности, врожденным порокам развития, наследственным заболеваниям. Это наследственно обусловленные врожденные пороки, в основе которых

лежат спорадические мутации в половых клетках родителей пробанда или унаследованные мутации у более отдаленных предков.

Бластопатии — повреждения зиготы в первые 2 недели после оплодотворения (до момента завершения дифференциации зародышевых листков и начала маточно-плацентарного кровообращения), вызывающие гибель зародыша, внематочную беременность, пороки развития с нарушением формирования оси зародыша (симметричные, асимметричные и не полностью разделившиеся близнецы, циклопия, сирингомиелия, аплазия почек и др.).

Эмбриопатии — поражения зародыша от момента прикрепления его к стенке матки (15-й день после оплодотворения) до формирования плаценты (75-й день внутриутробной жизни), проявляющиеся пороками развития отдельных органов и систем, тератомами (эмбриоцитомами), прерыванием беременности. Поскольку в эмбриональный период происходит формирование основных морфологических структур органов, то естественно, что большинство врожденных пороков, независимо от этиологии, образуются именно в этот период. Наличие критических периодов, т.е. стадий наиболее интенсивной дифференцировки органов, когда они наиболее легко повреждаются, определяет существование временной специфичности для различных органов. Так, воздействие повреждающего фактора на 4-6-й неделе внутриутробного развития часто ведет к формированию у плода порока сердца, на 12-14-й неделе - порока развития половых органов и т.д. Локализация дефекта также зависит от интенсивности повреждающего воздействия и его качественного своеобразия (Айламазян Э.К., 1999).

Фетопатии — общее название болезней плода, возникающих под воздействием неблагоприятных факторов с 8-й недели внутриутробной жизни) до начала родов. Важнейшая роль в формировании фетопатии принадлежит состоянию плацентарного комплекса. Проявлением фетопатии являются задержка внутриутробного развития, врожденные пороки развития вследствие персистенции эмбриональных структур (урахус, кишечный свищ, открытые артериальный проток или овальное окно, очаги метанефрогенной бластомы в почке новорожденного) или эмбриональных щелей (расщелины губы, неба, позвоночника, уретры), сохранение первоначального расположения органов (крипторхизм), гипоплазии и дисплазии отдельных органов и тканей (гипопластическая дисплазия почек, олигонефрония, нефронофтиз Фанкони, микроцефалия, гидроцефалия и др.), избыточное разрастание соединительной и других тканей при инфекциях (фиброэластоз, глиоз мозга, катаракта и др.), врожденные болезни (гемолитическая болезнь новорожденных, гепатиты, циррозы, пневмонии, миокардиты, васкулиты, энцефалиты, транс- и изоиммунные тромбоцитопенические пурпуры и лейкопении и др.). Фетопатии нередко обуславливают преждевременные роды, асфиксию при рождении, метаболические и другие нарушения адаптации новорожденных к внеутробной жизни и являются наиболее частыми причинами неонатальных болезней и смертности (Шабалов Н.П., 2004).

К врожденным порокам относятся следующие нарушения развития.

Агенезия — полное врожденное отсутствие органа.

Аплазия - врожденное отсутствие органа с наличием его сосудистой ножки. Отсутствие отдельных частей органа в ряде случаев обозначается термином, состоящим из греческого слова *olugos* (малый) и названия пораженного органа. Например, олигодактилия - отсутствие одного или нескольких пальцев, олигогирия - отсутствие отдельных извилин головного мозга.

Гипоплазия — недоразвитие органа, проявляющееся дефицитом относительной массы или размеров органа, превышающим отклонение в две сигмы от средних показателей для данного возраста. Относительная масса — отношение абсолютной массы органа к абсолютной массе тела ребенка (плода), выраженное в процентах. Различают простую и диспластическую форму гипоплазии. Простая гипоплазия в отличие от диспластической не сопровождается нарушением структуры органа. Термин «врожденная гипоплазия» иногда применяется по отношению к массе всего тела как синоним термина «врожденная гипотрофия».

Гипотрофия (гипоплазия) — уменьшенная масса тела новорожденного или плода. По отношению к детям более старшего возраста для обозначения уменьшенных размеров тела применяют термин «нанизм» (карликовость, микросомия, наносомия).

Гиперплазия (гипертрофия) - увеличенная относительная масса (или размеры) органа за счет увеличения количества (гиперплазия) или объема (гипертрофия) клеток.

Макросомия (гигантизм) — увеличенная длина и масса тела. Термины «макросомия» и «микросомия» нередко применяются для обозначения соответствующих изменений отдельных органов. В ряде случаев для обозначения увеличения органов или их частей применяют греческий термин «*rachis*» (толстый). Например, пахигирия — утолщенные извилины головного мозга, пахиакрия — утолщенные фаланги пальцев.

Гетеротопия - наличие клеток, тканей или целых участков органа в другом органе или в тех зонах того же органа, где их быть не должно. Например, грушевидные невроциты (клетки Пуркинье) в зернистом слое коры мозжечка, островки хряща в легких вне стенки бронха, участки поджелудочной железы в дивертикуле Меккеля. Такие смещения клеток и тканей, как правило, обнаруживаются лишь под микроскопом. Их иногда называют хористиями в отличие от гамартий, под которыми, понимают неправильное соотношение тканей, сопровождающееся опухолевидным разрастанием. Примером гамартий может быть разрастание фиброзной ткани в почке в виде островка, лишённого эпителиальных структур. К гамартиям многие исследователи относят невусы, врожденные липомы, экзостозы и энхондрозы.

Гетероплазия - нарушение дифференцировки отдельных типов ткани. Например, наличие клеток плоского эпителия пищевода в дивертикуле Меккеля. Гетероплазию необходимо отличать от метаплазии - вторичного изменения дифференцировки тканей, связанного обычно с хроническим воспалением.

Эктопия — смещение органа, т.е. расположение его в необычном месте. Например, расположение почки в тазу, расположение сердца вне грудной клетки,

Удвоение, а также увеличение в числе того или другого органа или части его (удвоение матки, двойная дуга аорты). Название некоторых пороков, определяющих наличие дополнительных органов, начинается с приставки «поли-» (от греч. polys — много) — полигирия, полидактилия, полиспления.

Атрезия — полное отсутствие канала или естественного отверстия.

Стеноз — сужение канала или отверстия.

Неразделение (слияние) органов двух симметрично или асимметрично развитых однойцовых близнецов. Неразделившиеся двойни называют пагами, добавляя латинский термин, обозначающий место соединения. Например, близнецы, соединенные в области грудной клетки, — торакопаги, в области черепа — краниопаги и т.п. Название пороков, определяющих **неразделение конечностей или их частей**, начинается с греческой приставки «syn-», «sym-» (вместе) — синдактилия, симподия (соответственно неразделение пальцев и нижних конечностей).

Персистирование - сохранение эмбриональных структур, в норме исчезающих к определенному периоду развития (очаги метанефрогенной бластомы в почке новорожденного, артериальный проток или овальное окно у ребенка в возрасте старше трех месяцев). Одна из форм персистирования — **дизрафия (арафия)** — незаращение эмбриональной щели (расщелины губы, неба, позвоночника, уретры).

Дисхрония - нарушение темпов (ускорение или замедление) развития. Процесс может касаться клеток, тканей, органов или всего организма. Ускорение темпов развития проявляется преждевременной пренатальной инволюцией и в дальнейшем преждевременным старением соответствующего органа. Замедление темпов развития выражается персистированием эмбриональных структур или эмбриональным строением тканей, их гистологической и функциональной незрелостью.

Врожденные пороки могут проявляться и другими изменениями органов. Например, нарушением лобуляции (увеличение или уменьшение долей легкого или печени), образованием врожденных ложных водянок (гидроцефалия, гидронефроз), инверсией - обратным (зеркальным) расположением органов.

В зависимости от последовательности возникновения различают **первичные пороки**, которые непосредственно обусловлены воздействием тератогенного фактора, и **вторичные пороки**, являющиеся осложнением первичных и всегда патогенетически с ним связанных («пороки пороков»). Например, атрезия водопровода мозга, приведшая к гидроцефалии, будет первичным пороком, гидроцефалия — вторичным. Точно так же врожденная косолапость является частым осложнением тяжелых спинномозговых грыж, сопровождающихся нарушением двигательной и чувствительной проводимости. Однако косолапость и гидроцефалия могут быть и первичными пороками. Так, известны врожденные косолапость без спинномозговой грыжи и

гидроцефалия без нарушения системы, отводящей спинномозговую жидкость, непосредственно связанные с воздействием повреждающих факторов или с генными мутациями. Выделение первичных пороков из комплекса обнаруженных у ребенка нарушений развития имеет большое значение для медико-генетического прогноза, поскольку риск определяется по основному пороку.

По распространенности в организме врожденные пороки подразделяют на *изолированные* (локализованные в одном органе, например, стеноз привратника, персистенция артериального протока), *системные* (в пределах одной системы органов, например, хондродисплазия, артрогриппоз) и *множественные* (в органах двух и более систем).

Для определения группы пороков в зависимости от распространенности исходят из количества первичных пороков. Так, сочетание анэнцефалии с шестипалостью или расщелины губы с атрезией прямой кишки и гипоспадией как пороки, не индуцируемые друг другом и локализованные в органах нескольких систем, относятся к множественным. В то же время комплекс из диафрагмальной грыжи, гипоплазии легких и нарушения лобуляции печени так же, как сочетание голопроэнцефалии с гипотелоризмом, эпикантом, косым разрезом глазных щелей, высоким небом и низкой локализацией ушных раковин, не следует называть множественными пороками, поскольку диафрагмальная грыжа и голопроэнцефалия (первичные пороки) обусловили развитие соответствующих вторичных пороков. Такой комплекс пороков, вызванный одной ошибкой морфогенеза (одним первичным пороком) называется «аномаладом». Установление множественности пороков имеет большое значение, в частности, для диагностики хромосомных болезней, поскольку хромосомные болезни — это всегда комплекс множественных врожденных пороков.

Наиболее распространенной классификацией врожденных пороков является классификация, в основу которой положен анатомо-физиологический принцип деления тела человека на системы органов (ВОЗ, 1995).

А. Врожденные пороки развития органов и систем.

- ❖ Пороки ЦНС и органов чувств.
- ❖ Пороки лица и шеи.
- ❖ Пороки сердечно-сосудистой системы.
- ❖ Пороки дыхательной системы.
- ❖ Пороки органов пищеварения.
- ❖ Пороки костно-мышечной системы.
- ❖ Пороки мочевой системы.
- ❖ Пороки половых органов.
- ❖ Пороки эндокринных желез.
- ❖ Пороки кожи и ее придатков.
- ❖ Пороки последа.
- ❖ Прочие пороки.

Б. Множественные врожденные пороки.

- ❖ Хромосомные синдромы.

- ❖ Генные синдромы.
- ❖ Синдромы, обусловленные экзогенными факторами.
- ❖ Синдромы неустановленной этиологии.
- ❖ Множественные неуточненные пороки.

Организация медико-генетического консультирования

В настоящее время наиболее перспективным является проспективное консультирование с последующей пренатальной диагностикой беременных с отягощенным акушерским анамнезом, осложненным течением беременности, а также беременных, подвергшихся перед наступлением беременности или в начале ее воздействию тератогенов или мутагенов. Показания для направления пациентов в медико-генетическую консультацию врачами женских консультаций или родовспомогательных учреждений:

- ❖ наличие ВПР или наследственного заболевания у самих супругов или их родственников;
- ❖ рождение детей с ВПР или наследственным заболеванием;
- ❖ наличие в семье или среди родственников умственно неполноценных лиц;
- ❖ кровнородственный брак;
- ❖ бесплодие или повторные спонтанные аборты;
- ❖ аменорея яичникового генеза и/или нарушение полового развития;
- ❖ смертность детей в перинатальном периоде или в возрасте до одного года;
- ❖ воздействие мутагенных факторов на родителей перед наступлением беременности или тератогенов в начале беременности;
- ❖ осложненное течение беременности.

Для отнесения беременных в группу повышенного риска по возникновению ВПР имеют большое значение такие факторы, как угроза прерывания беременности с ранних сроков, самопроизвольные аборты в анамнезе, профессиональные вредности и проживание в экологически неблагоприятных зонах, вирусные инфекции во время беременности (Савельева Г.М. и др., 1997, 1998).

В медико-генетической консультации путем обследования семей с использованием специальных методов исследования (клинико-генеалогический, дерматоглифический) решается вопрос о целесообразности применения более сложных методов исследования, таких, как цитогенетический, биохимический, а также определяется объем и характер нужных методов пренатальной диагностики. Показанием для цитогенетического исследования супружеских пар, имевших детей с ВПР, является рождение плода с множественными ВПР, если спектр пороков которых соответствует хромосомным аномалиям, особенно при наличии нарушений дерматоглифики у супругов. Указанные мероприятия, направленные на профилактику и раннее выявление наследственной и врожденной патологии, позволят снизить показатели перинатальной заболеваемости и смертности.

Пренатальная диагностика.

Достижением медицины за последние десятилетия следует считать использование методов пренатальной диагностики с целью профилактики ряда генетических и врожденных заболеваний. Если ранее определение степени генетического риска носило вероятностный характер, то в настоящее время при помощи пренатальной диагностики с большой долей вероятности можно установить поражение плода во внутриутробном периоде в каждом конкретном случае. Такая возможность позволила многим семьям рожать детей, несмотря на высокий повторный риск и тяжесть заболевания.

В настоящее время вполне определен арсенал методов, необходимых и достаточных для выявления наследственной патологии и врожденных болезней ненаследственной природы на любой стадии развития плода (см. рис. 10) (Айламазян Э.К., 1999).

Методы пренатальной диагностики ВПР можно разделить на две группы: *прямые*, с помощью которых плод обследуется непосредственно, и *непрямые*, которые о состоянии внутриутробного плода позволяют судить косвенно. Для выявления большинства пороков развития обычно применяется несколько методов пренатальной диагностики.

Ультразвуковое исследование — простой, доступный, весьма информативный метод, который применяется с целью выявления пороков развития у плода во всех триместрах беременности. При помощи УЗИ можно выявить пороки развития ЦНС, сердца, органов брюшной полости, почек. Следует подчеркнуть особую информативность трансвагинальной эхографии в I триместре беременности, что обусловлено высокой разрешающей способностью метода и, вследствие этого, ранней визуализацией плодного яйца и эмбриональных структур (Gembruch U. et al., 1995; Bronstein M. et al., 1995).

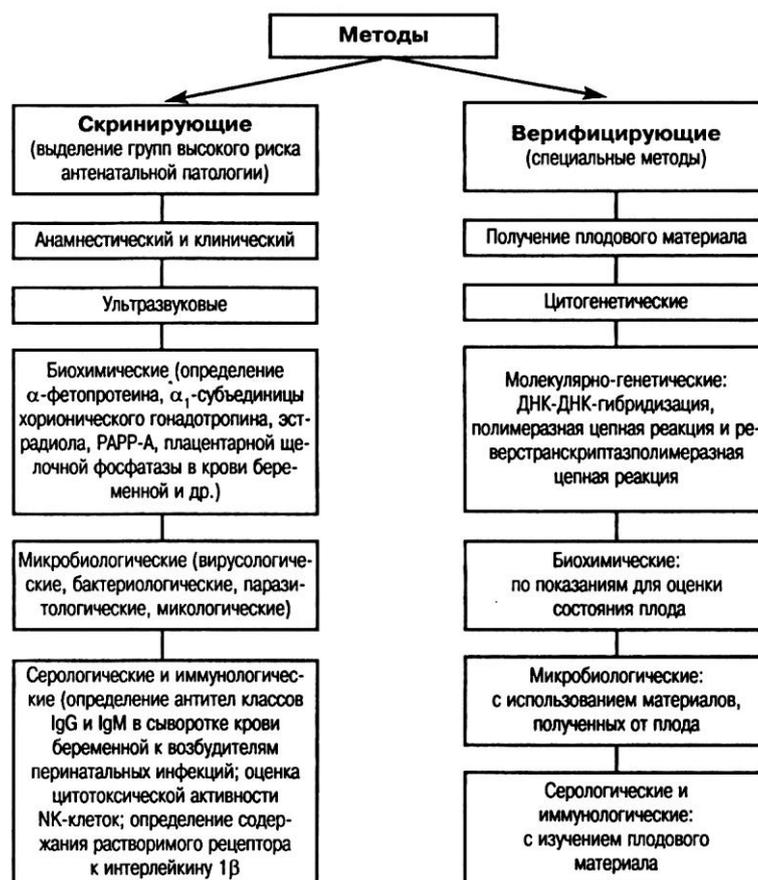


Рис. 10. Основные методы антенатальной диагностики.

Биохимический скрининг производится на 15-18 неделе беременности. К маркерным сывороточным белкам в крови матери относятся α - фетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), свободный (неконъюгированный) эстриол и др.

Эмбрионспецифичный белок АФП выявляется в крови беременной с 5-6 недели, его концентрация существенно меняется в течении беременности. Определение уровня АФП в сыворотке крови беременных и в амниотической жидкости является скрининговым методом в пренатальной диагностике врожденных пороков развития ЦНС, в частности, дефектов невральной трубки. Изменение уровня АФП в сыворотке крови матери определяет риск рождения ребенка с ВПР невральной трубки (повышение уровня АФП) и дает основание для применения других методов пренатальной диагностики (уровень АФП у матери снижен при ряде хромосомных аномалий у плода).

ХГЧ выявляется в сыворотке крови беременной, начиная с 10-12 дня после оплодотворения. Его концентрация быстро нарастает, достигая максимума к 8-10-й неделе беременности. Уровень ХГ при трисомии хромосомы 21 у плода (болезнь Дауна) обычно повышается, а при трисомии хромосомы 18 (болезнь Эдвардса) — снижается.

Диагностика внутриутробного инфицирования с помощью иммунофлюоресцентных методов позволяет выявить острые (при наличии IgM) и хронические (при наличии IgG) формы заболевания. Острая фаза инфицирования в 1 триместре является показанием к прерыванию беременности, осо-

бенно при выявлении возбудителей, оказывающих наиболее неблагоприятное воздействие на эмбрион и плод (цитомегаловирус, вирусы простого герпеса типов 1 и 2, Коксаки, краснухи, возбудители токсоплазмоза, хламидиоза). Риск развития врожденных заболеваний у плодов при этих заболеваниях достигает 90% (Козлова В.И., Пухнер А.Ф., 1995).

Фетоамниография — метод, позволяющий обследовать плод непосредственно. Применяют преимущественно на 22-24-й неделе беременности, когда можно диагностировать пороки мягких тканей плода, желудочно-кишечного тракта, конечностей, опухоли матки и целостность амниотического мешка. Следует отметить, что усовершенствование методов ультразвуковой диагностики постепенно вытесняет фетоамниографию, являющуюся менее удобной. Вместе с тем, метод в ряде случаев незаменим, так как является надежным средством для верификации диагноза, поставленного при использовании других методов пренатальной диагностики.

Фетоскопию применяют во II триместре беременности. Однако поле обзора при этом весьма небольшое, часты осложнения, в связи с чем метод не получил широкого распространения с целью наблюдения за плодом. В основном он применяется для биопсии кожи плода и забора крови из сосудов пуповины при наследственных заболеваниях крови.

Амниоцентез нашел широкое применение для получения и последующего исследования амниотической жидкости и клеток плода, содержащихся в ней. Трансабдоминальный амниоцентез показан при разных состояниях: возраст женщины старше 35 лет, наличие в анамнезе детей с хромосомными аномалиями, рождение детей с дефектами невральнoй трубки, энзимопатиями, заболеваниями, сцепленными с X-хромосомой, наличие сбалансированной хромосомной перестройки у родителей. В последнее время наряду с исследованием АФП в амниотической жидкости предлагается также исследовать ацетилхолинэстеразу и псевдоацетилхолинэстеразу с целью дифференциальной диагностики у плода открытых форм *spina bifida* и дефектов брюшной стенки. Имеются данные о высокой диагностической и прогностической значимости определения активности фермента креатинфосфокиназы, особенно его мозговой ВВ-фракции, в околоплодных водах и крови плода при неврологических нарушениях (Айламазян Э.К., 1999).

Кордоцентез для извлечения и последующего исследования крови плода все более широко используется в диагностике ВПР.

Биопсия хориона — метод, позволяющий диагностировать генные и хромосомные болезни плода при сроке беременности 8-9 нед., когда прерывание беременности (при выявлении ВПР) имеет гораздо меньший процент осложнений, чем во II триместре. Полученная при биопсии ткань хориона является тканью плодового происхождения и обладает всеми биологическими свойствами, присущими плоду, что позволяет установить с высокой долей вероятности пол плода. С целью диагностики болезней обмена выполняются биохимические исследования плодных оболочек.

Существует также ряд других инвазивных методик получения плодного материала — **целоамниоцентез, ранний амниоцентез, биопсия мышцы и**

печени плода, пункция желудочков мозга, лоханки почки, мочевого пузыря и др. Все эти методы в настоящее время внедрены в России. Таким образом, существующие передовые технологии позволяют диагностировать заболевания и аномалии развития плода на ранних сроках беременности, при необходимости прервать ее или решить вопрос об акушерской тактике при малых аномалиях развития. В отдельных центрах (например, в НИИ акушерства и гинекологии РАМН им. Д.О.Отта) начато освоение нового направления перинатальной медицины — фетохирургии. Выполнение корригирующих операций на внутриутробном плоде позволяет в некоторых случаях пролонгировать беременность и получить жизнеспособный плод с последующим оперативным вмешательством в полном объеме в оптимальные для ребенка сроки (Айламазян Э.К., 1999; Кулаков В.И., Голубев В.А., 1999). Профилактика врожденных и наследственных заболеваний зависит в первую очередь от раннего выявления больных и семей повышенного генетического риска. Это возможно при активном сотрудничестве медико-генетической, акушерско-гинекологической и педиатрической служб.