

Профилактика плацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска

И.В.Игнатко, М.В.Рыбин, В.Д.Дуболазов

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

С целью обоснования необходимости профилактики плацентарной недостаточности и медикаментозной коррекции нарушений состояния плода при плацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска нами проведено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 739 женщин. Автором убедительно показано, что дифференцированный подход к терапии с использованием Актовегина на основании данных, полученных при проведении комплекса диагностических мероприятий в I триместре беременности, позволяет значительно снизить частоту потери беременности, неблагоприятных исходов гестационного процесса, перинатальную смертность и заболеваемость. При наиболее выраженной степени инфицированности – микст-инфекции бактериально-вирусной этиологии при раннем начале специфической антибактериальной и иммунокорректирующей, а также при своевременной коррекции нарушений гемодинамики в системе мать–плацента–плод Актовегином в 5,3 раза удается снизить частоту декомпенсированной ПН. Начало специфической терапии во II триместре беременности с обязательным использованием препаратов, нормализующих состояние фетоплацентарной системы (Актовегина), позволяет добиться наиболее благоприятных перинатальных исходов даже при микст-инфекции бактериально-вирусной природы. Так, общая заболеваемость новорожденных снизилась в 4,2 раза, инфекционная заболеваемость – в 4,8 раза. Выявление этапности изменений гемодинамики плода при перенесенной беременности определяет оптимальную тактику родоразрешения женщин с перенесенной беременностью. Роды через естественные родовые пути (39,02%) проводились при хорошей готовности родовых путей к родам, средних размерах плода, неотягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе, отсутствии централизации гемодинамики плода, отсутствии или начальных признаках гипоксии по данным КТГ с профилактикой прогрессирования нарушений состояния плода Актовегином (по 5 мл на 5% растворе глюкозы внутривенно капельно 3–5 дней). Прогрессирующая гипоксия плода (4,63%) требует родоразрешения в срочном порядке путем операции кесарева сечения. Необходимость в экстренном оперативном родоразрешении возникает при осложненном течении родового акта (клинически узкий таз и аномалии родовой деятельности).

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, привычная потеря беременности, внутриутробное инфицирование, перенесенная беременность, Актовегин

Precaution of placental insufficiency in high-risk group of pregnant women

I.V.Ignatko, M.V.Rybin, V.D.Dubolazov

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

We have conducted complex clinical and laboratory-instrumental examination of 739 women in order to substantiate necessity of preventive measures and drug correction for patients with placental insufficiency in high-risk group of pregnant women. The author had clearly brought out that differentiated approach to the therapy with Actovegin based on diagnostic data of the first trimester of pregnancy allows significantly decrease frequency of pregnancy loss, unfavorable gestation outcomes, perinatal mortality and morbidity. Actovegin has allowed to reduce frequency of decompensated renal failure in 5,3 times under most prominent forms of infections – mixt-infections of bacterial-viral etiology – against the background of early initiation of specific antibacterial therapy and immunocorrection therapy, as well as with timely correction of hemodynamic disorders in mother–placenta–fetus system. Start of specific therapy in the second trimester of pregnancy with obligatory using of drugs for normalization of fetoplacental system (Actovegin) allows obtaining most favorable perinatal outcomes even under mixt-infections of bacterial-viral nature. Thus, total infant morbidity was decreased in 4,2 times and infection morbidity – in 4,8 times. Detection of stages of fetal hemodynamic changes under protracted pregnancy determinates optimal obstetric management for women with prolonged pregnancy. Vaginal birth (39,02%) was conducted in the presence of good preparedness of maternal passages for labor, middle fetus size, unweighted obstetric-gynecological anamnesis, lack of centralization of fetal hemodynamics, as well as under absence or initial symptoms of fetal hypoxia on CT with preventive Actovegin using (5 ml in 5% glucose solution i/v drop infusion during 3–5 days) to exclude progression of disorders of fetal condition. Progressive fetal hypoxia (4,63%) requires quickly Cesarean section. Necessity of emergency operative delivery has arisen under abnormal labor (contracted pelvis and anomalies of birth activity).

Key words: placental insufficiency, habitual pregnancy loss, intrauterine infection, protracted pregnancy, Actovegin

Для корреспонденции:

Игнатко Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (495) 118-6588

Статья поступила 07.09.2005 г., принята к печати 26.01.2006 г.

Несмотря на ряд ярких достижений акушерства и перинатологии, основными из которых являются снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, отмечена постоянная тенденция к увеличению числа врожденных заболеваний, детерминированных морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе,

прежде всего, у матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом, а также осложненным течением беременности [2, 5, 7, 15, 18, 21, 26].

Перинатальная смертность в России, несмотря на некоторое снижение в течение последних лет, остается высокой по сравнению с другими экономически развитыми странами и превышает 12‰ [7, 15]. Не меньшую значимость с медицинской и социальной точек зрения имеет показатель перинатальной заболеваемости, который до настоящего времени остается достаточно высоким.

Прогресс в современной перинатологии привел к необходимости решения новых проблем, связанных с гестационным процессом и антенатальной охраной плода [5, 7, 18, 19, 26]. Среди них ведущее значение принадлежит хронической плацентарной недостаточности, которая, будучи частым осложнением беременности (от 14 до 22%), сопровождается гипоксией, задержкой внутриутробного развития плода и является одной из наиболее частых причин перинатальной заболеваемости (до 60%) и смертности. Общеизвестно, что плацентарная недостаточность – симптомокомплекс, сопровождающий практически все осложнения беременности. Ее частота у пациенток с гестозами составляет до 66,3% [7, 18], с перенесенной беременностью – до 36,3% [3, 5, 19, 20, 22, 25], с привычным невынашиванием в анамнезе [10, 14, 16], с вирусной и бактериальной инфекцией – 50–60% [1, 4, 17]. Степень и особенности влияния патологических факторов и состояний беременной на плаценту и плод зависят не только от срока гестации, длительности воздействия, но также и от состояния компенсаторно-приспособительных механизмов в фетоплацентарной системе.

Таким образом, клинически значимым представляется применение медикаментозной коррекции нарушений состояния плода при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести с целью выработки оптимального подхода к ведению беременных с данной патологией с ранних сроков гестации.

Пациенты и методы

С целью обоснования необходимости профилактики плацентарной недостаточности и медикаментозной коррекции нарушений состояния плода при плацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска нами проведено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 739 женщин, из них с привычной потерей беременности – 216, с пролонгированной или перенесенной беременностью – 247. В группу высокого риска внутриутробного инфицирования плода вошли 276 пациентки.

Контрольную группу составили 150 женщин с нормальным течением одноплодной беременности с неотягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом.

Средний возраст пациенток с неосложненным течением беременности составил $24,17 \pm 1,53$ года с индивидуальными колебаниями от 18 до 32 лет. При этом перво- и повторнородящими явились 104 (69,33%) и 46 (30,67%) пациенток, соответственно, из них 78 (52,0%) первобеременных и 72 (48,0%) повторнородящих. Отягощенный соматический анамнез выявлен у 57 (38,0%) беременных, однако ни в

одном наблюдении тяжелая экстрагенитальная патология не установлена.

Средний возраст менархе в контрольной группе составил $13,1 \pm 1,4$ года. Все женщины имели регулярные, умеренные, безболезненные менструации продолжительностью от 3 до 7 дней.

Настоящая беременность у женщин контрольной группы протекала без осложнений и закончилась своевременными родами на сроке 38–41 нед. При этом средний срок беременности к моменту родов составил $39,32 \pm 1,04$ нед. Из числа обследуемых 21 (14,0%) женщина родоразрешена путем операции кесарева сечения. В плановом порядке произведены операции в 14 наблюдениях: по поводу тазового предлежания плода – 7; миопии высокой степени – 3; крупных размеров плода и анатомически узкого таза – 4. Две женщины в связи с развитием клинически узкого таза прооперированы в экстренном порядке, одна – из-за упорной первичной слабостью родовой деятельности, не поддающейся медикаментозной коррекции. Все беременности в контрольной группе обследуемых закончились рождением живых доношенных детей весом $3560,87 \pm 342,59$ г, длиной $50,91 \pm 2,01$ см, с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. Последующие неонатальный, послеродовой и послеоперационный периоды протекали без осложнений.

В анамнезе у беременных группы проспективного обследования преобладали заболевания мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания (хронический бронхит, частые респираторные заболевания, бронхиальная астма) и другие. В целом доля беременных с соматической патологией в группе составила 33,02%. Общая гинекологическая заболеваемость в группе проспективного обследования – 35,4%, ретроспективного – 36,8%.

Количество перво- и повторнородящих в группе проспективного исследования было, соответственно, 34,91 и 65,09%. Средняя продолжительность перерыва между родами у повторнородящих женщин составила в среднем $5,84 \pm 0,36$ лет. Высокая частота самопроизвольного прерывания беременности (и привычной потери беременности), а также преждевременных и запоздалых родов обусловлена целенаправленным выбором беременных для проведения проспективного обследования по данным осложнениям. Предыдущие беременности закончились родоразрешением путем операции кесарева сечения у 39 (5,28%) женщин. Плацентарная недостаточность диагностирована у 178 (24,09%) женщин. Частота ПН различной степени тяжести составила, соответственно, 76,97 (137 наблюдений), 18,53 (33 наблюдения), 4,5% (8 наблюдений). Синдром задержки роста плода (СЗРП) был диагностирован у 76 (10,28%) женщин. Гипоксия плода выявлена у 79 (10,69%) беременных.

При анализе исходов беременности в I триместре у женщин группы проспективного исследования в 6 (0,8%) наблюдениях нами была диагностирована анэмбриония, в 17 (2,3%) – неразвивающаяся беременность, в 26 (3,52%) – беременность закончилась самопроизвольным выкидышем в сроки 8–13 нед гестации.

Средняя оценка новорожденных по шкале Апгар составила $7,96 \pm 0,06$ и $8,96 \pm 0,09$ баллов, соответственно ($p < 0,05$).

Среди новорожденных частота аспирационного синдрома составила 0,41%, респираторные нарушения отмечены в 1,08%, гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы – в 13,53% наблюдений, травма – 0,95%. Интенсивная терапия в первые минуты после рождения проводилась в 1,5% наблюдений. Перевод на второй этап выживания потребовался 5,95% новорожденным. Перинатальная заболеваемость в группе проспективного исследования составила 378‰.

Клиническая часть обследования включала детальное изучение анамнеза, объективное исследование, оценку данных лабораторных анализов, а также клинико-лабораторное обследование новорожденных в динамике. С целью оценки состояния эмбриона/плода в I триместре беременности проводили ультразвуковое исследование на сроке 5–14 нед при помощи ультразвуковых приборов «Acuson 128/XP», «Aloka SSD 2000» и «Logic 400», работающих в режиме импульсного и цветного доплеровского картирования. С помощью трансвагинального датчика частотой 4–7 МГц в I триместре беременности оценивалось развитие эмбриона и внезародышевых структур плодного яйца. При ультразвуковом сканировании определяли срок первичной визуализации эмбриона в полости плодного яйца. У всех обследуемых проводилась детальная оценка доступных визуализации анатомических структур эмбриона/плода в соответствии со сроком гестации. Состояние экстраэмбриональных образований (амниотической, хориальной полостей, экзоцеломы, желточного мешка и хориона) оценивали качественно и количественно.

Во II–III триместрах беременности ультразвуковое обследование включало фетометрию, тщательную оценку анатомии плода, поиск маркеров хромосомных аномалий и внутриутробного инфицирования, плацентографию, оценку качества и количества околоплодных вод. С помощью импульсного режима и цветного доплеровского картирования изучены внутриплацентарное, маточно-плацентарное и плодово-плацентарное кровообращение, внутрисердечная гемодинамика плода, его артериальный и венозный кровотоки. Оценка гемодинамики в артериальных сосудах заключалась в исследовании кровотока в артерии пуповины, средней мозговой артерии (внутренней сонной – в I триместре беременности) и аорте плода. Наряду с исследованием особенностей маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики впервые в отечественной практике с помощью цветового доплеровского картирования и пульсирующего доплера получен и изучен кровоток в желточном мешке и его протоке. Запись кривых скоростей кровотока осуществляли в области визуализации цветового сигнала, на уровне впадения в желточный мешок его протока. Полученные в импульсном режиме кривые скоростей кровотока анализировали с помощью пиковой систолической, средневременной скоростей кровотока, а также пульсационного индекса и индекса резистентности.

Качественная оценка кривых скоростей кровотока в артериях маточно-плацентарного и плодово-плацентарного русла проводилась с помощью расчета угонезависимых показателей, отражающих соотношения между скоростями в различные фазы сердечного цикла (пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР), систоло-диастолическое отношение (СДО)).

Наряду с артериальным кровотоком мы изучили венозный кровоток в сосудах плода: вене пуповины, венозном протоке, нижней полой вене, яремной и почечной венах.

Специальные методы обследования в дополнение к вышеперечисленным включали микроскопию мазков содержимого влагалища, цервикального канала (нативный, окрашенный метиленовым синим и по Граму препараты); бактериологическое исследование содержимого влагалища, шейки матки, содержимого полости матки, раны после кесарева сечения; полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для определения видоспецифических фрагментов генома *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*, вируса простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа, цитомегаловируса (ЦМВ), папилломавируса человека; выявление антигенов хламидий, микоплазм, уреоплазм, ВПГ 1, 2, ЦМВ в материале из цервикального канала с помощью реакции прямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами; определение уровня специфических иммуноглобулинов классов М и G в сыворотке крови; определение уровня интерферонов в околоплодной жидкости; амниоцентез; обследование новорожденного, включая бактериологические методы исследования и полимеразную цепную реакцию.

С целью профилактики плацентарной недостаточности и медикаментозной коррекции нарушений состояния плода (изменения ЧСС, нарушения гемодинамики в плодово-плацентарном звене кровообращения, нарушения артериального кровотока плода) нами был использован депротеинизированный гемодериват из крови молочных телят (Актовегин) (Nycomed, Austria, рег. номер П-8-242 №008859 12.02.99) в виде драже по 200 мг 3 раза в сутки в течение 3 недель.

Беременным с клиническими проявлениями суб- и декомпенсированной фетоплацентарной недостаточности Актовегин назначали внутривенно капельно в виде 10% раствора с хлоридом натрия (250 мл) (на курс 7–10 процедур).

Актовегин – препарат, активизирующий обмен веществ в плаценте плода, улучшающий микроциркуляторные процессы в плацентарной ткани. Активное вещество представляет собой депротеинизированный гемодериват из телячьей крови с низкомолекулярными пептидами и дериватами нуклеиновых кислот. Актовегин стимулирует клеточный метаболизм путем увеличения транспорта и накопления глюкозы и кислорода, усиления внутриклеточной утилизации. Эти процессы приводят к ускорению метаболизма АТФ и повышению энергетических ресурсов клетки. Вторичным эффектом является улучшение микроциркуляции и кровоснабжения ишемизированных тканей.

Контроль эффективности терапии оценивали 1 раз в 5–10 дней в зависимости от степени тяжести ФПН. Статистическая обработка материалов проводилась на персональном компьютере с процессором Intel Pentium-III, в среде Windows'2000, с использованием прикладных статистических пакетов «Statistica 5.5», а также статистических функций программы MS Excel'2000.

Результаты исследования и их обсуждение

Одной из наиболее частых и значимых причин развития фетоплацентарной недостаточности и связанного с этим неблагоприятного исхода гестационного процесса является

ся привычное невынашивание беременности или привычная потеря беременности [16]. Привычная потеря беременности (ППБ) осложняется плацентарной недостаточностью, согласно данным литературы, в 47,6–77,3% наблюдений [10, 14].

На сегодняшний день, по данным большинства исследователей, важнейшим ультразвуковым критерием, подтверждающим патологическое течение беременности, является несвоевременное обнаружение в полости матки эмбриона [1, 11].

У 15,24% выявлено отставание КТР от ожидаемых значений на 6–10 дней, и у 25% из них сохранялось отставание копчико-теменного размера эмбриона от гестационного срока не более чем на 7 дней. Прогрессирующее снижение КТР эмбриона в сочетании с уменьшением объема плодного яйца позволило диагностировать задержку роста эмбриона, что явилось клиническим симптомом первичной плацентарной недостаточности. Впоследствии в указанных наблюдениях диагностированы различные осложнения гестационного процесса: неразвивающаяся беременность (3 из 210 (1,43%)) и самопроизвольный выкидыш в сроки 12 и 14 нед беременности (2 из 210 (0,95%)). При отставании КТР от должного для гестационного срока более чем на 2 нед при сроке менее 9 нед (КТР менее 18 мм) все беременности закончились самопроизвольным выкидышем. Одним из крайне важных маркеров адекватного развития плода и его нормального функционального состояния являются особенности его сердечной деятельности [1, 11]. В нашем исследовании в группе беременных с ППБ в большинстве наблюдений (74,29%) динамика изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) эмбриона соответствовала параметрам физиологически протекающей беременности. Среди беременных с клинической картиной угрожающего прерывания у 10,95% эмбрионов отмечена тахикардия. Из них в 8 наблюдениях выявлено выраженное возрастание ЧСС эмбриона в пределах 190–210 уд/мин на фоне начавшегося самопроизвольно прерывания беременности.

В нашем исследовании также обнаружено снижение частоты сердечных сокращений (брадикардия до 90 уд/мин) у 7 (3,33%) пациенток с клинической картиной угрожающего самопроизвольного выкидыша и диагностированной впоследствии гибелью эмбриона. Сравнение результатов исследования сердечной деятельности плода в I триместре с дальнейшим течением и исходом беременности установило, что величина ЧСС имеет прогностическое значение, прежде всего, для первых 12 нед. Наблюдаемые нами изменения сердечной активности в 96% свидетельствовали о патологическом течении I триместра беременности.

Помимо исследования эмбриона и оценки его жизнедеятельности самого пристального внимания на ранних сроках беременности заслуживает изучение экстраэмбриональных структур плодного яйца [1, 11, 14]. При этом наибольшего внимания заслуживают желточный мешок, хориальная и амниотическая полости. Из экстраэмбриональных структур наибольший интерес исследователей привлекает желточный мешок, так как данное образование первым (после плодного яйца) выявляется при ультразвуковом сканировании [14]. Эхографические отклонения в размере, форме и структуре желточного мешка выявлены у 31,48%

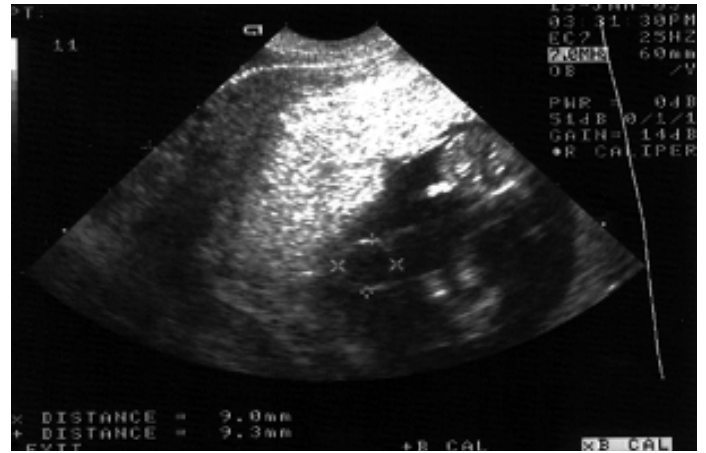


Рис. 1. Увеличение желточного мешка более 7 мм у пациенток с ретрохориальной гематомой, ранним маловодием и увеличением толщины хориона в I триместре при генитальной инфекции.

беременных. Из них у 48,53% пациенток эти изменения встречались изолированно, у остальных 51,47% они сочетались с другими отклонениями в развитии структур плодного яйца. При анализе исходов беременности в 2 наблюдениях увеличение размера желточного мешка сопровождалось отставанием КТР от гестационного срока на 2 нед выраженным маловодием, что в дальнейшем привело к самопроизвольному прерыванию беременности на сроке 7–8 нед. У одной пациентки желточный мешок диаметром 9 мм с эхопозитивным содержимым сочетался с многоводием и частичной корпоральной отслойкой хориона (рис. 1). В этом наблюдении на сроке 9 нед была диагностирована неразвивающаяся беременность. В дальнейшем течение беременности у пациенток с большим размером желточного мешка осложнилось угрозой прерывания в 6, преждевременным созреванием плаценты – в 7, гестозом – в 5 наблюдениях.

Таким образом, изучение размеров, структуры и формы желточного мешка позволяет не только прогнозировать неблагоприятные исходы беременности в I триместре, но и формирование ПН в последующем. Благоприятный перинатальный исход отмечен у 65% пациенток с эхографическими особенностями желточного мешка, неблагоприятный – в 35% наблюдений при условии сочетания с нарушениями развития других структур плодного яйца. Следовательно, эхографически регистрируемые аномалии желточного мешка не могут однозначно свидетельствовать о патологическом развитии беременности. Однако их выявление является обязательным показанием для детального изучения эмбриона и экстраэмбриональных образований (амниотической и хориальной полостей).

При исследовании объемов плодного яйца раннее маловодие нами было установлено у 21,76% плодов. Во всех наблюдениях уменьшение объема плодного яйца и амниотической полости (раннее маловодие) сопровождалось клиническими признаками угрозы прерывания беременности. Выраженное прогрессирующее уменьшение объема плодного яйца на фоне терапии отмечено у 5 (10,64%) пациенток с последующим самопроизвольным прерыванием беременности. Полученные результаты о значимости данного ультразвукового признака подтверждает сообщение A.Babinszki et al.

Таблица 1. Основные эхографические параметры фетоплацентарной системы и тактика ведения пациенток с ППБ		
Эхографический признак	Дополнительные показатели	Терапия
Уменьшение $V_{ан} + V_{хн}$	Снижение базальной температуры, отсутствие полноценного желтого тела яичника	<ul style="list-style-type: none"> Гестагены до 16 нед (под контролем клинической картины, данных эхографии, уровня прогестерона и ХГЧ); Актовегин по 1 т. 3 раза в сутки 3 нед
Изменение $V_{яв}$ + увеличение диаметра желточного мешка + нарушение кровотока в венозном протоке	Повышение агрегационной активности тромбоцитов, отсутствие полноценного желтого тела яичника	<ul style="list-style-type: none"> Антиагреганты + гестагены (под контролем клинической картины, данных эхографии, уровня прогестерона и ХГЧ) Актовегин по 1 т. 3 раза в сутки 3 нед
Изолированное нарушение кровотока в венозном протоке с 10 нед	Повышение агрегационной активности тромбоцитов	<ul style="list-style-type: none"> Антиагреганты (курантил, аспирин) Актовегин по 1 т. 3 раза в сутки 3 нед
Нарушения кровотока в спиральных артериях и межворсинчатом пространстве	Повышение агрегационной активности тромбоцитов, отсутствие полноценного желтого тела яичника	<ul style="list-style-type: none"> Антиагреганты (курантил, аспирин) Антиагреганты + гестагены (под контролем клинической картины, данных эхографии, уровня прогестерона и ХГЧ)
Изолированное уменьшение $V_{ам}$	Повышение тонуса миометрия	<ul style="list-style-type: none"> Спазмолитическая (MgB_6, Но-шпа и т.д.) терапии; Актовегин по 1 т. 3 раза в сутки 3 нед
Увеличение $V_{пр}$ /повышение эхо-генности хориона	Наличие урогенитальной инфекции	<ul style="list-style-type: none"> С 12–14 нед – комплексная антибактериальная и иммунокорректирующая терапия; Актовегин по 1 т. 3 раза в сутки 3 нед
Ретрохориальная гематома		<ul style="list-style-type: none"> Актовегин в течение 3 нед; Спазмолитическая (MgB_6, Но-шпа и т.д.) терапия

(2001) о высокой специфичности и чувствительности раннего маловодия при неблагоприятном исходе беременности преимущественно до 9 нед гестации.

Несомненный интерес представляет выявленная нами взаимосвязь между ранним маловодием и наличием в анамнезе нарушений менструального цикла в виде недостаточности лютеиновой фазы, гиперандрогении, гиперпролактинемии различного генеза. Равным образом малые размеры плодного яйца выявлены у каждой пятой женщины старше 32 лет.

Ультразвуковое обследование установило у 65% женщин основной группы наличие корпорального расположения гематомы, для которой явились характерными жалобы на тянущие боли в низу живота. Вместе с тем, при супрацервикальной отслойке хориона (35%) пациенток беспокоили преимущественно мажущие кровянистые выделения из половых путей.

Помимо желточного мешка, мы оценили эхографические характеристики хориона при ППБ. Исследование показало, что его патологические изменения в виде истончения, утолщения, нарушения структуры отмечались в 6,94% наблюдений. В свою очередь, в 14,81% установлено повышение эхогенности структуры, которое в 66,7% происходило на фоне уреоплазменной инфекции.

На основании результатов проведенного нами исследования определены особенности патогенеза ПН у женщин с ППБ и угрозой прерывания беременности: ранние признаки задержки роста эмбриона; нарушение сердечной деятельности эмбриона; изменения структуры провизорных органов и трофики эмбриона; недостаточные гестационные изменения в спиральных артериях; патология амниона; нарушение сопряженности становления маточно-плацентарного кровотока, кровотока в сосудах желточного мешка и плодово-плацентарной гемодинамики.

Нами установлено, что существует четкая взаимосвязь неблагоприятных исходов беременности в I триместре с выявленными нарушениями кровотока в различных сосудистых звеньях системы мать–плацента–плод, сосудистой сети провизорных органов, артериальной и венозной гемодинамики плода позволяет рассматривать некоторые из них как прогностически неблагоприятные признаки, что

позволяет скорректировать терапию и тактику ведения беременной.

Для самопроизвольного прерывания беременности прогностически неблагоприятными являются наличие ретрохориальной гематомы большого (более 20 мл) объема и повышение сосудистого сопротивления в межворсинчатом пространстве и спиральных артериях; повышение сосудистого сопротивления в артериях желточного мешка и желточного протока; сохранение пульсирующего спектра кровотока в вене пуповины.

Нами проанализировали течение и исходы беременности у всех 210 пациенток, комплексная терапия невынашивания у которых была начата в более ранние сроки и в адекватном объеме, на основании выявленных ультразвуковых критериев. Шести (2,78%) беременным с анэмбрионией беременность была прервана в сроки до 8 нед без видимых осложнений. В нашем исследовании 29 (13,81%) пациенток основной группы с клиникой угрожающего выкидыша, осложненным акушерским анамнезом и низкими значениями базальной температуры при ультразвуковом исследовании имели сочетанное снижение объемов амниотической и хориальной полостей (таблица).

В результате данного лечения отмечался регресс всей клинической симптоматики на фоне достоверного увеличения размеров плодного яйца, адекватный прирост эмбриометрических параметров (КТР). Указанная терапия позволила в 2 раза снизить преждевременное созревание плаценты, избежать формирования фетоплацентарной недостаточности и в 84% избежать появления клинической картины угрожающего прерывания беременности во II–III триместрах. При этом во всех наблюдениях произошли своевременные роды здоровым доношенным плодом с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. У 49 (28,99%) пациенток с угрожающим выкидышем и в 7 (14,58%) наблюдениях с ретрохориальной гематомой зарегистрированы сочетанные эхографические изменения размеров плодного яйца (маловодие – 43 (76,79%); многоводие – 13 (26,53%)), структуры хориона и желточного мешка. Кроме того, у 15 (26,79%) беременных после 10 нед зарегистрированы изолированные нарушения кровотока в венозном протоке плода.

С целью коррекции выявленных изменений и улучшения плацентации 25 из 48 (52,08%) беременным с диагностированной ретрохориальной гематомой наряду со спазмолитической терапией назначали Актовегин в виде драже по 200 мг 3 раза в сутки на протяжении 3 нед с последующим эхографическим и доплерометрическим контролем.

У этих пациенток отмечалось быстрое уменьшение размеров корпорально расположенной гематомы, нормализация кровотока в межворсинчатом пространстве и спиральных артериях. На фоне данного лечения в течение 1 нед ± 2 дня наблюдалось значительное уменьшение размера гематомы наряду с ее организацией. Отмеченная положительная динамика способствовала нормализации сердечного ритма плода, а также благоприятному дальнейшему течению беременности. Как видно из представленных данных, частота диагностированных осложнений беременности выше в группе женщин, не получавших Актовегин. При этом СЗРП и гипоксия плода выявляются в 2,3 раза, преждевременное созревание плаценты – в 2,9 раз чаще, чем у беременных, в комплекс терапии которых был включен Актовегин. Следует отметить, что частота гестоза практически одинакова в обеих подгруппах (20,0 и 21,7%, соответственно), однако у беременных, получавших Актовегин, выявлялись легкие формы гестоза. При доплерометрическом исследовании гемодинамические нарушения в системе мать–плацента–плод в 1,63 раза чаще у беременных второй подгруппы. Беременность у всех женщин, получавших Актовегин, закончилась своевременными родами зрелыми доношенными плодами с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. Средняя масса новорожденных составила $3169,5 \pm 126,5$ г. В группе сравнения, где проводилась традиционная терапия, произошел один самопроизвольный выкидыш (4,34%) и один (4,34%) преждевременный роды на сроке 35 нед беременности. Во второй половине беременности ведущим патогенетическим звеном ПН является нарушение маточно-плацентарного кровотока, которое приводит к хронической внутриутробной гипоксии плода и формированию СЗРП. Угрозу прерывания беременности следует одновременно рассматривать и как причину, и как следствие ПН. При анализе частоты развития *плацентарной недостаточности* различной степени тяжести и перинатальных исходов у женщин в ППБ нами было выявлено следующее.

Плацентарная недостаточность развилась у 31 (18,56%) из 167 беременных, имевших в анамнезе самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды.

Компенсированная форма плацентарной недостаточности в III триместре беременности была диагностирована у 24 (14,37%) женщин с прогрессирующей беременностью, что составило 77,42% от числа пациенток с диагностированной плацентарной недостаточностью.

При доплерометрическом исследовании маточно-плацентарного, плодового и внутриплацентарного кровообращения у беременных данной подгруппы нами было установлено, что у 18 (75,0%) пациенток отмечалось повышение показателей сосудистой резистентности в различных звеньях кровообращения системы мать–плацента–плод, проявляющееся снижением диастолического компонента кровотока в маточных, спиральных артериях и артерии пуповины.

Субкомпенсированная ПН была диагностирована у 7 (22,58%) женщин, синдром задержки роста плода – у всех беременных. Первая степень СЗРП была установлена у 4 (57,14%) беременных, вторая – у 3 (42,86%).

Анализ данных о течении раннего неонатального периода показал, что в сравнении с группой ретроспективного анализа, при дифференцированном подходе к лечению беременных по разработанной нами системе в 3,9 раза реже диагностировалось гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, в 3,4 раза реже выявлялись дыхательные нарушения. Новорожденным от матерей с дифференцированным подходом к терапии в 5,3 раза реже требовался перевод в специализированное отделение на второй этап выхаживания. Проведения реанимационных мероприятий данные новорожденные не потребовали.

С целью улучшения прогноза течения беременности, профилактики прерывания ее, формирования плацентарной недостаточности следует проводить комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий с использованием современных технологий, направленных на раннее выявление нарушений формирования фетоплацентарного комплекса и коррекцию типичных для ППБ нарушений состояния плода. Дифференцированный подход к терапии на основании данных, полученных при проведении комплекса диагностических мероприятий в I триместре беременности, позволяет значительно снизить частоту потери беременности, неблагоприятных исходов гестационного процесса, перинатальную смертность и заболеваемость.

В последние годы во всем мире отмечается тенденция к возрастанию частоты заболеваний, передающихся половым путем. В структуре заболеваемости новорожденных перинатальные инфекции занимают одно из первых мест, уступая лишь острой и хронической гипоксии плода и асфиксии в родах, и обуславливая 11–45% перинатальных потерь [4, 5, 7, 13, 15].

Внутриутробное инфицирование является причиной всего спектра антенатальной патологии: невынашивания и недонашивания беременности, пороков развития и инфекционных заболеваний плода, плацентарной недостаточности, хронической гипоксии и синдрома задержки роста плода. Часто инфекционная патология плода является основой для развития гипоксии, неврологических нарушений, гипотрофии плода [2]. В то же время отмечается значительное возрастание частоты выявления генитальных инфекций во время беременности до 28–65% [1, 9].

По мнению многих исследователей, в диагностике инфекционного поражения плода важную роль играют ультразвуковые методы исследования. Наиболее часто у беременных с выявленной генитальной инфекцией отмечаются изменения со стороны плодных оболочек (маловодие, взвесь в околоплодных водах) и хориона. Причем по мере возрастания степени инфицированности и присоединении вирусной инфекции частота выявления маркеров возрастает.

Согласно проведенному нами обследованию беременных с выявленной генитальной инфекцией, установлено, что наиболее часто обнаруживаются следующие эхографические признаки внутриутробного инфицирования: многоводие, маловодие, гиперэхогенная взвесь в околоплодных водах, изменения плаценты, пиелозклязия, вентрикуломегалия, ги-

переходные включения в печени, гиперэхогенный фокус в полости левого желудочка, нарушения ритма сердца плода (периодическая брадикардия в сроки 18–26 нед беременности и/или экстрасистолия).

Развивающиеся при внутриутробном инфицировании такие изменения в плаценте, как тромбозы межворсинчатого пространства, нарушение созревания ворсин и их сосудистого русла, возникновение очагов хориоамнионита и базального децидуита, способствуют развитию хронической гипоксии плода и комплекса системных изменений в фетоплацентарной системе [6, 9, 10, 14]. При ультразвуковом исследовании беременных группы высокого риска внутриутробного инфицирования плода нами были выявлены следующие изменения плацентарной ткани: повышение эхогенности базальной пластинки, расширение субхориального пространства, инфаркты, расширение межворсинчатых пространств, кисты, увеличение толщины плаценты, преждевременное старение плаценты. Следует отметить, что сочетание двух из перечисленных признаков отмечалось у 79,6% женщин с эхографическими изменениями структуры плаценты. Сочетание 3 и более признаков отмечалось при микст-инфекции бактериальной и бактериально-вирусной этиологии. В наблюдениях, когда было выявлено 5 эхографических признаков внутриутробного инфицирования (у двух женщин с микст-инфекцией бактериальной этиологии и у 4 – с вирусно-бактериальной инфекцией), отмечались выраженные симптомы длительной угрозы прерывания беременности с кровянистыми выделениями из половых путей.

При раннем начале специфической терапии [24] с обязательным применением Актовегина (по 1 драже 200 мг 3 раза в сутки 3 нед) отмечаются более частая нормализация эхографической картины и регресс ультразвуковых признаков внутриутробного инфицирования. Причем степень регресса определяется степенью инфицирования и характером возбудителя. Так, при хламидиозе при рано начатой терапии поражение амниона и плаценты отмечается в 5 раз

реже, при поздно начатой терапии – в 1,64 и 1,5 раза реже. При микст-инфекции аналогичные данные составили реже в 2,5 раза при ранней терапии и при поздней – в 1,5 и в 1,2 раза (рис. 2).

Многие авторы указывают на высокую частоту фетоплацентарной недостаточности при наличии генитальной инфекции у беременных. По данным П.В.Буданова [4], среди беременных с генитальными инфекциями в 1,6 раза чаще отмечена задержка внутриутробного развития плода. В зависимости от сроков инфицирования задержка развития плода носила симметричный – 45,2% (инфицирование до завершения плацентации) или асимметричный характер – 54,8%. При этом симметричная форма СЗРП развивалась более чем в два раза чаще, чем у пациенток без инфекции нижнего отдела гениталий, что свидетельствует о морфологических и функциональных изменениях в плаценте и тканях плода, происходящих при инфицировании плодного яйца с ранних сроков беременности. У беременных с выявленной микст-инфекцией как бактериальной, так и вирусно-бактериальной этиологии, частота выявления СЗРП более чем в 2,2 раза выше по сравнению с моноинфекцией. Так, частота отставания плода в росте при хламидийной инфекции составляет 18,6%, а при смешанной инфекции бактериально-вирусной этиологии – 57,9%. При анализе сроков выявления отставания плода в росте отмечена тенденция к более раннему формированию СЗРП по мере возрастания степени инфицирования беременной. Так, при хламидийной и микоплазменной инфекции СЗРП диагностируется уже в доношенные сроки беременности (37–41 нед); микст-инфекции бактериальной этиологии – в 28–32; микст-инфекции бактериально-вирусной этиологии – 24–27 нед. При этом в последней подгруппе у трети беременных СЗРП диагностируется до 24 нед. Одним из диагностических критериев фетоплацентарной недостаточности, воспалительного поражения плаценты и паренхиматозных органов плода являются гемодинамические нарушения в системе мать–плацента–плод и изменения артериального и венозного кровотока плода [4]. Гемодинамические нарушения при проведении доплерометрического исследования во II и III триместрах беременности были выявлены у 98 (36,03%) беременных группы высокого риска внутриутробного инфицирования плода. Среди них у 17 женщин эти нарушения отмечались еще в I триместре, а у остальных были диагностированы впервые. Общая частота нарушений кровотока в системе мать–плацента–плод наиболее высока при микст-инфекции (63,2%), и в этой же группе беременных преобладают сочетанные нарушения во всех ее звеньях. Нарушения внутриплацентарного кровотока, как правило, сочетались с выявлением эхографических изменений плаценты (инфаркты, преждевременное старение, утолщение, расширение субхориальных пространств).

При наиболее выраженной степени инфицированности – микст-инфекции бактериально-вирусной этиологии при раннем начале специфической антибактериальной и иммунокорректирующей, а также при своевременной коррекции нарушений гемодинамики в системе мать–плацента–плод Актовегином существует возможность снизить частоту декомпенсированной ПН в 5,3 раза. При микст-инфекции бактериальной природы нам удалось избежать формирования де-



Рис. 2. Частота выявления ультразвуковых маркеров внутриутробного инфицирования у беременных с микст-инфекцией бактериально-вирусной этиологии при раннем (с применением Актовегина) и позднем проведении терапии.

компенсированной ПН, а частота субкомпенсированной снизилась в 1,7 раза. Заболеваемость новорожденных от матерей с генитальной инфекцией повышается при возрастании степени инфицированности беременной, а также при позднем начале специфической терапии. Начало специфической терапии во II триместре беременности с обязательным использованием препаратов, нормализующих состояние фетоплацентарной системы (Актовегин), позволяет добиться более благоприятных перинатальных исходов, даже при микст-инфекции бактериально-вирусной природы. Так, общая заболеваемость новорожденных снизилась в 4,2 раза, инфекционная заболеваемость – в 4,8 раза.

Переношенная беременность остается серьезной проблемой современного акушерства. Актуальность ее обусловлена высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью, а также большим числом родоразрешающих операций и осложнений в родах [3, 5, 7, 8, 19, 20, 23, 25].

Частота переношенной беременности в популяции составляет от 8 до 10% и не имеет тенденции к снижению. Вместе с тем, перинатальная смертность при переношенной беременности достигает 19%, а неонатальная заболеваемость – 290%, что в 6 раз выше, чем при доношенной беременности [4, 7]. Это связано с низкой устойчивостью плода к гипоксии вследствие большей зрелости головного мозга и уменьшением поступления к нему кислорода из-за морфологических изменений в плаценте при переношенной беременности. В результате повышается частота синдрома меконияльной аспирации и дистресс-синдрома плода в родах, которые и обуславливают высокую перинатальную заболеваемость и смертность [20, 22, 25]. Смертность при меконияльной аспирации достигает 60%, а перенесенная гипоксия приводит к перинатальным поражениям ЦНС, которые составляют 60–80% всех заболеваний нервной системы детского возраста [2, 21].

В результате детального анализа особенностей соматического, гинекологического и акушерского анамнеза, осложнений в течении настоящей беременности, особенностей строения плаценты и количества околоплодных вод нами был предложен дифференцированный подход к выделению групп риска переношенной и пролонгированной беременности. *Факторы риска*, указывающие на возможность развития *переношенной беременности*: первородящие старше 30 лет; наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем (ИППП) и хронических воспалительных заболеваний придатков матки; указание на запоздалые роды в анамнезе; соответствие срока беременности, рассчитанного по первому дню последней менструации и данных УЗ-сканирования, выполненного в сроке от 7 до 16 нед гестации; незрелая или недостаточно зрелая шейка матки.

При переношенной беременности особое внимание обращается на изменения гемодинамики плода. При этом лишь у 26% беременных отмечаются нормальные показатели кровотока. В остальных наблюдениях выявлены прогрессирующие нарушения кровообращения плода. *Первый этап* – нарушения *внутриплацентарного и плодово-плацентарного кровотока*. На данном этапе нарушений артериальной и венозной плодовой гемодинамики не происходит. Отмечается повышение сосудистой резистентности в артерии пуповины и ее терминальных ветвях, а также в спиральных артериях.

Показатели газового состава и кислотно-щелочного состояния пуповинной крови в пределах нормы.

II этап – централизация кровообращения плода. В крови новорожденного отмечается гипоксемия. На этом этапе следует различать две последовательные стадии:

Ila – начальные признаки централизации артериального кровообращения плода с неизменным венозным и внутрисердечным кровотоком, которая характеризуется снижением резистентности в СМА или увеличением сосудистого сопротивления в аорте; уменьшением ЦПК и увеличением резистентности в почечных артериях плода;

Ilb – выраженная централизация кровообращения с нарушением кровотока в венозном протоке и увеличением скоростей кровотока на клапане аорты. На данном этапе выявляются одновременное повышение сосудистого сопротивления в аорте и снижение в средней мозговой артерии; снижение ЦПК; возрастание средней скорости кровотока (Тамх) в венозном протоке; повышение средней линейной и объемной скорости кровотока на клапане аорты.

III этап – выраженная централизация кровообращения плода с нарушением венозного оттока и декомпенсацией центральной и внутрисердечной гемодинамики. В пуповинной крови новорожденного – гипоксемия в сочетании с ацидозом и гиперкапнией.

Допплерометрические показатели на этом этапе характеризуются снижением сосудистой резистентности в СМА более чем на 50% от нормы, уменьшением ЦПК ниже 0,8; прогрессирующим нарастанием сосудистой резистентности в аорте и почечных артериях более чем на 80%; в венозном протоке – возрастанием S/A отношения, ПИВ (более 0,78) и снижением Тамх; в нижней полой вене – увеличением ПИВ, ИПН и %R (более 36,8%); в яремных венах – возрастанием S/A отношения, ПИВ (выше 1,1) и снижением Тамх; снижением средней линейной и объемной скоростей на клапанах аорты и легочного ствола; повышением ЧСС, снижением ударного объема, конечно-систолического и конечно-диастолического объемов левого желудочка, сердечного выброса. Таким образом, особенностями патогенеза плацентарной недостаточности при переношенной беременности являются выраженные инволютивно-дистрофические изменения в плацентарной ткани; прогрессирующая централизация артериального кровообращения плода; снижение устойчивости мозговой ткани и миокарда плода к гипоксии; гипоксия плода.

Выделенные этапы изменения гемодинамики плода отражают последовательное прогрессирование нарушений его функционального состояния в условиях хронической внутриутробной гипоксии при переношенной беременности. Как показали результаты наших исследований, в группе, где в пуповинной крови новорожденного была обнаружена гипоксемия в сочетании с гиперацидемией и гиперкапнией, частота неблагоприятных перинатальных исходов до 3,7 раз выше, чем в группе с изолированной гипоксемией.

Выявление этапности изменений гемодинамики плода при переношенной беременности определяет оптимальную тактику родоразрешения женщин с переношенной беременностью. Роды через естественные родовые пути (39,02%) проводились при хорошей готовности родовых путей к родам, средних размерах плода, неотягощенном акушерско-

гинекологическом анамнезе, отсутствии централизации гемодинамики плода, отсутствии или начальных признаках гипоксии по данным КТГ с профилактикой прогрессирования нарушений состояния плода Актовегином (по 5 мл на 5% растворе глюкозы внутривенно капельно 3–5 дней). Прогрессирующая гипоксия плода (4,63%) требует родоразрешения в срочном порядке путем операции кесарева сечения. Необходимость в экстренном оперативном родоразрешении возникает при осложненном течении родового акта (клинически узкий таз и аномалии родовой деятельности).

При начальной централизации кровотока плода частота оперативного родоразрешения возрастет до 31%, при этом сочетание указанных изменений гемодинамики плода при перенесенной беременности с экстрагенитальной патологией и отягощенным акушерским анамнезом является показанием для родоразрешения в плановом порядке путем операции кесарева сечения (71,4%). Показаниями к срочному родоразрешению (14,3%) является наличие начальной централизации кровотока плода и признаков гипоксии средней степени тяжести. Экстренное родоразрешение (14,3%) проводилось при возникновении осложнений родового акта. Умеренно выраженная централизация диктует необходимость более активной акушерской тактики. Показано срочное оперативное родоразрешение, однако в 23,3% наблюдений в связи с нарастанием степени тяжести гипоксии возникала необходимость в экстренном родоразрешении. Выявленная централизация с тяжелой гипоксией – абсолютное показание к оперативному родоразрешению со стороны плода.

Заключение

Как показали наши исследования, применение Актовегина снижает частоту выявления неблагоприятных эхографических маркеров у беременных с угрожающим прерыванием, генитальными инфекциями, значительно улучшает показатели кровотока в системе мать–плацента–плод, артериального и венозного его кровообращения, что приводит к значительному снижению частоты досрочного родоразрешения при плацентарной недостаточности и неблагоприятных перинатальных исходов. В этой связи следует подчеркнуть необходимость своевременного решения вопроса о диагностике особенностей нарушения состояния плода при плацентарной недостаточности различной степени тяжести и целесообразности проведения терапии Актовегином у беременных группы высокого риска.

Литература

1. Анастасьева В.Г. Патология плода и внезародышевых органов в I–II триместрах беременности у женщин с восходящей генитальной инфекцией. Ультразвуковая диагностика 1996; 3: 36–41.
2. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М., 2001: 638.
3. Большакова Е.Е. Прогнозирование перинатальных исходов и акушерская тактика при перенашивании беременности. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1998.
4. Буданов П.В. Система обследования и лечения беременных с нарушением микроциркуляции родовых путей и внутриутробным инфицированием плода. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001.

5. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Репродуктивные потери (клинические и медико-социальные аспекты). М.: Триада-Х. 1997; 188.
6. Кузнецов М.И., Белковская М.Э., Бабаева О.И. Эхографическая картина «инфицированной» плаценты – наиболее вероятные признаки. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии, педиатрии 2000; 4: 284–8.
7. Курцер М.А. Перинатальная смертность и пути ее снижения. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001: 36.
8. Мавланова Ш.К. Клинико-биохимические критерии прогнозирования перенашивания беременности и способы ее коррекции. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ташкент, 1996; 20.
9. Матвиенко Н.А. Система мать–плацента–плод при высоком риске внутриутробного инфицирования. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001
10. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999; 448.
11. Панина О.Б., Бугеренко Е.Ю., Сичинава Л.Г. Развитие эмбриона (плода) и оболочек плодного яйца в I триместре беременности по данным эхографии. Вестн. Росс. Асс. Акуш. Гин. 1998; 2: 59–65.
12. Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Клименко П.А., Цайтлер Н.Б., Евтеев В.Б. Особенности гемодинамики в системе мать–плацента–плод в ранние сроки беременности в прогнозе внутриутробной задержки роста плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2002; 1(2): 57–60.
13. Радзинский В.Е. Материнская смертность в современном мире. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов 1997; 3: 119–22.
14. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. М.: Медицинское информационное агентство, 2004; 393.
15. Савельева Г.М. Интранатальная охрана здоровья плода. Дискуссионные и нерешенные вопросы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2004; 3(4): 7–12.
16. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002; 304.
17. Сидорова И.С., Макаров И.О., Эдокова А.Б., Макарова И.И., Матвиенко Н.А. Состояние фетоплацентарной системы при высоком риске внутриутробного инфицирования плода. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2000; 2: 5–8.
18. Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2003; 2(2): 53–63.
19. Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. Перенесенная беременность: диагностика, тактика ведения и методы родоразрешения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2003; 2(2): 37–43.
20. Adhichari M., Gouws E., Velaphi S. C., Meconium aspiration syndrome: important monitoring of labour. J Perinatol 1998; 18(1): 55–60.
21. Berger R., Garnier Y. Perinatal brain injury. J Perinat Med 2000; 28 (4): 261–85.
22. Blackwell S.C., Moldenhauer J., Hassan S., et al. Meconium aspiration syndrome in term neonates with normal acid-base status at delivery: is it different? Am J Obstet Gynecol 2001; 184(7): 1422–5.
23. Campbell M.K., Ostbye T., Post-term birth: risks factors and outcomes in a 10-year cohort of Norwegian births. Obstet Gynecol 1997; 89(4): 543–8.
24. Jacobson G.F., Autry A.M., Kirby R.S., Liverman E.M., Motly R.U. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azitromycin for the treatment of Chlamidia trachomatis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2001; 184(7): 1352–4.
25. Klingner M., Kruse J. Meconium aspiration syndrome: pathophysiology and prevention. J Am Board Fam Prac 1999; 6(3): 180–3.
26. Vintzellios A., Ananth C.V., Smulian J.C. The impact of perinatal care on post-neonatal death in the presence and absence of antenatal highrisk conditions. Am J Obstet Gynecol. 2002; 187(5): 1258–62.