

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Орынбасаров Серик Орынбасарович

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕГКИХ, ПЛАЦЕНТЫ
И ИХ ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ У ПЛОДОВ, НОВОРОЖДЕННЫХ В
ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ В РЕГИОНЕ ПРИАРАЛЬЯ**

14.03.02 – патологическая анатомия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
А. П. Надеев

Новосибирск – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1 Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды на здоровье женщин, плодов, новорожденных и систему мать-плацента-плод.....	9
1.2 Современное состояние проблемы антенатальных и перинатальных потерь.....	30
1.3 Патоморфология невоспалительных заболеваний легких у новорожденных детей.....	45
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1 Материал исследования.....	48
2.2 Методы исследования.....	48
2.2.1 Морфологические методы исследования легких и плаценты.....	48
2.2.2 Ядерно-физические методы.....	49
ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
3.1 Анализ перинатальных потерь в регионе Приаралья за период 2003–2008 гг.....	53
3.2 Структурные изменения последов.....	57
3.3 Перинатальная смертность и нозологическая структура летальности новорожденных.....	60
3.4 Патоморфологическое исследование легких мертворожденных плодов в Приаралье.....	67
3.5 Патоморфологическая характеристика легких умерших новорожденных Приаралья при синдроме дыхательных расстройств.....	74
3.6 Микро- и макроэлементный состав легких мертворожденных плодов и новорожденных детей, а также плацент женщин, постоянно проживающих в регионе Приаралья.....	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
ВЫВОДЫ.....	123

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Приаралье является особым регионом, где в течение многих лет существует экологическое неблагополучие, обусловленное проблемой усыхания Арала, нарушением экосистем, накоплением в воздушном бассейне ксенобиотиков, химических токсических веществ, оказывающих негативное влияние на состояние здоровья населения [15; 180].

Воздействие неблагоприятных факторов внешней среды сказывается, прежде всего, на состоянии системы мать-плацента-плод, что влечет за собой развитие патологии плодов и новорожденных.

В регионе Приаралья выявлена высокая частота репродуктивной патологии, осложненного течения беременности и родов, повышенная заболеваемость и смертность новорожденных [35; 193; 138].

У рожениц, постоянно проживающих в Приаралье, выявлено достоверно высокое содержание некоторых тяжелых металлов в крови беременных женщин и тканях плаценты [205]. Среди ксенобиотиков важное место занимают тяжелые металлы и их соли, которые в больших количествах выбрасываются в окружающую среду. К ним относятся известные токсичные микроэлементы (свинец, кадмий, хром, ртуть, алюминий и др.) и эссенциальные микроэлементы (железо, цинк, медь, марганец и др.), также имеющие свой токсический диапазон.

Изменение реактивности женского организма в период беременности при воздействии загрязненной внешней среды под влиянием повреждающих экоагентов снижает защитные функции плаценты, и плод становится первичной мишенью для воздействия токсических химических веществ [86]. Несмотря на совершенствование антенатальной охраны плода и перинатальной службы, отсутствует тенденция к снижению антенатальных потерь, которые могут составлять до 50 % всех перинатальных потерь [27; 30; 31].

Сложная экологическая обстановка в регионах вносит свой негативный вклад в проблему охраны здоровья матери и ребенка, обуславливая наряду с

другими факторами, высокую частоту недоношенных беременностей, осложнений, антенатальных потерь, рост перинатальной смертности. Своеобразными показателями экологического неблагополучия являются невынашивания беременности, преждевременные роды [265]. Выявлены прямые корреляционные связи между высоким уровнем техногенного загрязнения атмосферного воздуха и частотой патологии органов дыхания у детей [136].

У 25–80 % недоношенных в раннем неонатальном периоде развиваются дыхательные расстройства, определяющие тяжесть состояния детей и неблагоприятные исходы [83; 69]. Высокие концентрации тяжелых металлов в депонирующих биосредах, в частности в плаценте, свидетельствуют о выраженной токсической нагрузке в течение всей беременности. Поэтому исследование содержания солей тяжелых металлов в биологических субстратах как индикаторов опасности химической нагрузки и экологического неблагополучия, приобретает особую актуальность и является важной медико-экологической задачей.

Однако до настоящего времени остаются не изученными вопросы пренатальных и перинатальных потерь в экологически неблагоприятном регионе Приаралья в сопоставлении с состоянием здоровья беременных женщин, а также патоморфологические проявления органов дыхания плодов и новорожденных детей с клиническими проявлениями расстройств функции дыхания. Все вышеизложенные положения определили необходимость углубленных исследований этого аспекта проблемы Приаральского региона.

Цель исследования

Изучить патоморфологические проявления заболеваний легких, плаценты и их химический состав у мертворожденных плодов и новорожденных, умерших в перинатальном периоде, в экологически неблагоприятном регионе Приаралья.

Задачи исследования

1. Изучить нозологическую структуру и причины перинатальных потерь в

экологически неблагоприятном регионе Приаралья.

2. Изучить патоморфологические изменения легких мертворожденных плодов и умерших новорожденных и плацент от женщин в экологически неблагоприятном регионе Приаралья.

3. Провести сравнительное изучение макро- и микроэлементного состава легких мертворожденных плодов и плацент от женщин в экологически неблагополучном регионе Приаралья (Казахстан).

4. Изучить содержание макро- и микроэлементного состава плацент и легких умерших новорожденных в экологически неблагоприятном регионе Приаралья, и их роль в патогенезе невоспалительных заболеваний легких.

Научная новизна

1. Впервые показано, что ведущей патологией при антенатальных потерях в Приаралье является антенатальная гипоксия плода, обусловленная материнскими факторами – соматическими заболеваниями рожениц, патологией беременности и хронической плацентарной недостаточностью.

2. Выявлено, что ведущей патологией при ранней неонатальной смерти новорожденных в регионе Приаралья (Казахстан) является патология легких невоспалительной природы с развитием первичных ателектазов и гиалиновых мембран с задержкой внутриутробного развития ребенка.

3. Впервые показано, что при исследовании химического элементного состава паренхимы легких плодов, новорожденных и плацент женщин, постоянно проживающих в регионе Приаралья, выявлено накопление в легких и плацентах ряда макроэлементов: фосфора, серы, натрия, магния, хлора; микроэлементов: алюминия, железа, кремния и тяжелых металлов: цинка, марганца, аналогичных содержащимся в атмосферном воздухе Приаралья.

Практическая значимость

Выявление структуры ante- и перинатальных потерь в регионе Приаралья и факторов риска в развитии мертворождаемости и перинатальной смертности

позволяет обосновать проведение адекватных и своевременных мер с целью снижения плодовых и детских потерь в экологически неблагоприятном регионе.

Выявленное накопление ряда химических элементов легких плодов и новорожденных, а также плацент женщин, постоянно проживающих в Приаралье, служит основанием для проведения мероприятий по антенатальной охране плода в регионе Приаралья с учетом полученных данных

Положения выносимые на защиту

1. Структура перинатальной летальности в экологически неблагоприятном регионе Приаралья представлена антенатальной гипоксией плода, обусловленной патологией со стороны беременных женщин, и патологией легких невоспалительной природы у недоношенных новорожденных на фоне задержки внутриутробного развития.

2. Накопление макроэлементов, микроэлементов и тяжелых металлов в легких мертворожденных, новорожденных и плацентах женщин, постоянно проживающих в Приаралье, свидетельствует о патогенетической связи между поступлением химических элементов и перинатальной летальностью.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику патолого-анатомического бюро г. Кызылорды, работу патоморфологической лаборатории судебно-медицинского бюро г. Кызылорды и в учебный процесс на кафедре патологической анатомии Новосибирского государственного медицинского университета.

Апробация результатов работы

Основные положения диссертации доложены и одобрены на заседании сотрудников кафедры патологической анатомии Новосибирского государственного медицинского университета (2014); на научно-практических конференциях Новосибирского государственного медицинского университета

«Авиценна» (2013, 2014); на научно-практической конференции Алтайского государственного медицинского университета (2014); на научно-практических конференциях Межрегиональной ассоциации «Судебные медики Сибири» (2014)

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Морфологические основы компенсаторно-приспособительных реакций» Новосибирского государственного медицинского университета 23 декабря 2014 г.

Связь с планами научно-исследовательских работ

Работа была запланирована и выполнялась в рамках Международного научно-технического проекта «Оценка химической и радиационной нагрузки на организм детей в регионе экологической катастрофы Приаралья и разработка стратегии реабилитации (Международный научно-технический центр ISTC)», К-472.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 2 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций основных научных результатов материалов диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 4 таблиц и 57 рисунков. Указатель литературы представлен 297 источниками, из которых 80 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован лично автором.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды на здоровье женщин, плодов, новорожденных и систему мать-плацента-плод

Приаралье – это регион, который занимает обширные территории площадью 21 млн. 226 тысяч га и является экологически неблагоприятным в течение многих лет [1; 2].

Аральское море («Арал» в переводе с тюркского означает «остров»), был четвертым по величине озером в мире, крупнейшим после Каспийского соленого озера мира, расположенного в окружении пустынь. В Арале количество солей составляет около 12 тысячных, т. е. значительно меньше, чем в океане. Из солей половина (6 тысяч) – это поваренная (NaCl) и приблизительно по 1–1/2 тысячных сернокислых натрия и магния и хлористого магния. Этот уникальный бессточный соленоватый водоем расположен в центре Евразийского субконтинента, в который впадают две крупнейшие реки Средней Азии: Амударья и Сырдарья. Длительный неконтролируемый расход воды рек Сырдарьи и Амударьи на орошение полей резко сократил речные стоки в Аральском море [3]. Это привело к высыханию Арала. За 30–40 лет уровень воды снизился на 19,0 метров, а объем уменьшился с 1 046 до 210 км³ или на 836 км³. Площадь зеркала моря сократилась с 66 тыс. км² до 28 тыс. км², т. е. почти в два с половиной раза. Главная причина снижения уровня моря лежит на поверхности и заключается в осознанном изъятии из притоков Аральского моря – Амударьи и Сырдарьи – водных ресурсов для орошения ранее безводных степных просторов. В центре пустынной зоны Средней Азии образовалась новая пустыня Аралкум, ставшая новым источником загрязнения атмосферы региона твердыми континентальными аэрозолями: легкими солями сульфата и тонкодисперсной пылью. Впервые пыльные бури с Аральского дна были зафиксированы из Космоса в 1975 году. С 1981 года такие бури наблюдаются до 90 дней в году. Из солеприемника Аральское море стало источником выноса солей и пыли на прилегающие территории, ежегодно их

поступает от 1,5 до 9,5 тонн на гектар. Общий масштаб влияния песчано-солевого аэрозоля на регион оценивался в 100–500 километров от границы моря. За последние 20 лет в регионе Аральского моря количество пыльных дней в году увеличилось от 100 до 180, частота пылесолевых бурь возросла в 10 раз, способствуя образованию кислотных дождей. Увеличение солевого выноса в атмосферу сказалось на минерализации атмосферных осадков, которая возросла в Приаралье в 6–7 раз [4; 5; 6; 7].

Экологический кризис Аральского моря заключался в его стремительном усыхании. Резкое обмеление Арала привело к нарушению его важнейших функций: климатообразования и терморегулирования. Климатические условия Приаралья характеризуются перепадами сезонных и суточных температур, высокой ветровой активностью, пыльными бурями, сухостью атмосферного воздуха и малым количеством осадков. За это время соляная пустыня, образовавшаяся в 1990-х годах, распространилась на тысячи квадратных километров. Обнаженное засоленное дно содержит токсичные вещества, попадавшие долгие годы в море с промышленными сливами и бытовыми отходами. Согласно последним данным, засоленность моря увеличилась в пять раз [8]. В регионе Аральской катастрофы одним из главных отрицательных факторов, вызывающих загрязнение воздуха, являются пылесолевые бури. Аральское море превратилось в мощный источник выноса соли и пыли на прилегающие территории. Высыхание озера привело к тому, что ежегодно в атмосферу с возникших отмелей выбрасывается около 1 млн. тонн вредных солей [9; 10].

В 2003 г. площадь поверхности Аральского моря составляла около четверти первоначальной, а объем воды – около 10 процентов.

В результате обмеления резко выросла соленость моря, что вызвало вымирание многих видов флоры и фауны. Дно моря и прилегающая территория превратились в соленую пустыню. При сильных ветрах над высохшим дном развиваются интенсивные пыльные бури, шлейф пыли достигает в длину 200–300 километров и покрывает такие города, как Кызылорда, Байконур, Челкар,

Нукус. Поскольку солевые отложения на высохшем дне содержат большие количества химических удобрений и ядохимикатов (использовавшихся в сельском хозяйстве и смывавшихся с полей в реки и далее попадавших в море), вдыхание такого воздуха негативно сказывается на здоровье людей и животных региона [11; 12].

После распада Советского Союза реализация грандиозного плана по спасению Арала за счёт переброски части стока сибирских рек стала невозможной. В этой связи стало ясно, что Аральское море уже не спасти, и, даже если полностью перестать отбирать воду для сельскохозяйственных нужд из Сырдарьи и Амударьи, потребуется 200 лет, чтобы наполнить чашу Аральского моря. В 2003 году в Казахстане были предприняты попытки провести спасательные работы. Дамба, построенная к 2005 году, отделила малую северную часть Арала от южной части. Большая южная часть Аральского моря, увы, обречена, по прогнозам она полностью исчезнет к 2020 году.

Исчезновение большей части Аральского моря очень сильно сказалось на экологии всего региона. Многие живые организмы, населяющие воды и берега моря, исчезли. Климат стал значительно континентальнее: лето жарче и суше, а зима холоднее. Тучи песка и пыли, содержащей пестициды, гербициды, фунгициды – удобрения, попадавшие с полей в Арал в течение многих десятилетий, поднимаются над высохшим дном моря и рассеиваются по близлежащим полям и населённым пунктам, вызывая у населения болезни органов дыхания [13].

Р. Ж. Сейсебаевой (2007) были представлены результаты научных исследований, проведенных кафедрой педиатрии КазНМУ им С.Д. Асфендиярова совместно с сотрудниками института Ядерной физики Национального ядерного центра РК по изучению элементного состава воздуха в Приаралье. Был проведен анализ воздушных фильтров гравиметрическим методом для определения общего количества взвешенных аэрозольных частиц в атмосферном воздухе Приаралья. Проведен сравнительный анализ воздушных фильтров таким же методом для определения общего количества взвешенных аэрозольных частиц в атмосферном

воздухе поселка Алатау Алматинской области.

Анализ макро- и микроэлементного состава воздушных аэрозолей показал в воздушном бассейне в Приаралье повышение показателей таких элементов как: натрия, калия, хлора, сульфат-иона, цинка, свинца, меди, кремния, алюминия, кальция, железа, стронция и циркония по сравнению с поселком Алатау.

Одним из наиболее часто встречающихся микроэлементов в воздушном бассейне Приаралья являлся кремний, содержание которого почти в 10 раз превышало (154,0 мкг/г) ($p < 0,001$) его содержание по сравнению с поселком Алатау Алматинской области. Вторым по уровню содержания макроэлементом в аэрозолях атмосферного воздуха являлся кальций, содержание которого было увеличено в 2 раза в сравнении с поселком Алатау. Содержание калия в аэрозолях воздушного бассейна достоверно было повышено (53,8 мкг/г) ($p < 0,01$), в 5,3 раза в сравнении с поселком Алатау. Содержание хлора в аэрозолях атмосферного воздуха почти в 6,8 раза было увеличено (50,8 мкг/г) в сравнении с контролем. Концентрация алюминия в воздухе составляла 49,5 мкг/г ($p < 0,001$), что в 4,8 раза превышало контроль. Концентрация железа в аэрозолях воздуха была в Приаралье и контроле составляли 53,6 мкг/г. Следует отметить факт достоверного повышения содержания концентрации меди в аэрозолях воздуха (148,5 мкг/г) ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Содержание микроэлемента цинка в аэрозолях воздушного бассейна Приаралья (37,9 мкг/г) ($p < 0,001$) в 6 раз превышало контрольные цифры. Повышение содержания натрия – 33,9 мкг/г в аэрозолях атмосферного воздуха Приаралья в 5,8 раза превышало его содержание в сравнении с поселком Алатау. Содержание магния в аэрозолях атмосферного воздуха Приаралья (22,3 мкг/г) почти в 2 раза превышало контроль. Выявлено и повышенное содержание свинца в аэрозолях атмосферного воздуха Приаралья, что составило 28,3 мкг/г.

Таким образом, наиболее часто встречающимися микроэлементами в аэрозолях атмосферного воздуха Приаралья явились: кремний (154,0), кальций (154,0), медь (148,5), сера (61,6), калий (53,8), железо (53,6), хлор (50,8), алюминий (49,5), цинк (37,9), натрий (33,9) и свинец (28,3) [14].

Среди ксенобиотиков важное место занимают тяжелые металлы и их соли, которые в больших количествах выбрасываются в окружающую среду. К ним относятся известные токсичные микроэлементы (свинец, кадмий, хром, ртуть, алюминий и др.) и эссенциальные микроэлементы (железо, цинк, медь, марганец и др.), также имеющие свой токсический диапазон.

Тяжелые металлы относятся к приоритетным загрязняющим веществам. В работах, посвященных проблемам загрязнения окружающей природной среды и экологического мониторинга, к тяжелым металлам относят более 40 элементов периодической системы Д. И. Менделеева [15;16]. Тяжелые металлы (ртуть, свинец, кадмий, цинк, медь, мышьяк) относятся к числу распространенных и весьма токсичных загрязняющих веществ. Они широко применяются в различных промышленных производствах, поэтому, несмотря на очистные мероприятия, содержание соединения тяжелых металлов в промышленных сточных водах довольно высокое. Большие массы этих соединений поступают в океан через атмосферу. Для морских биоценозов наиболее опасны: ртуть, свинец и кадмий. Ртуть переносится в океан с материковым стоком и через атмосферу. При выветривании осадочных и изверженных пород ежегодно выделяется 3,5 тыс. т ртути. В составе атмосферной пыли содержится около 12 тыс. т ртути, причем значительная часть – антропогенного происхождения. Около половины годового промышленного производства этого металла (910 тыс. т/год) различными путями попадает в океан [17;18].

Среди факторов, определяющих здоровье населения, существенную роль играет состояние окружающей среды. Поэтому вопросы охраны и улучшения окружающей среды являются важнейшей проблемой века, от правильного и своевременного решения которой зависят здоровье и благосостояние не только нынешнего, но и будущих поколений. Большинство ученых отмечают, что наиболее объективным индикатором качества атмосферного воздуха является здоровье беременных женщин и детей раннего возраста, составляющих группу высокого риска развития патологических состояний [61; 62; 63]. Многие исследователи едины во мнении, что особенно чувствительны к действию

загрязненного атмосферного воздуха беременные и дети раннего возраста. Во время беременности изменяется реактивность женского организма, повышается чувствительность матери и плода к токсическим экоагентам [64; 65].

Имеющиеся данные эпидемиологического наблюдения с очевидностью свидетельствуют о непосредственной причинно-следственной связи химического загрязнения среды обитания и нарушений репродуктивного здоровья женщин. Этот факт выявлен как в производственных условиях [66; 67], так и в условиях населенных мест, атмосферный воздух которых был загрязнен химическими соединениями [68]. Нарушения репродуктивной функции женщин в таких условиях выражается в увеличении частоты угрозы прерывания беременности, самопроизвольных абортов, осложнений во время беременности и родов, врожденных пороков развития, перинатальной и ранней неонатальной заболеваемости и смертности [69; 70].

Выявлена тесная корреляционная связь между некоторыми демографическими показателями и загрязнением атмосферы. В частности, наиболее значимой оказалась выявленная связь между содержанием диоксида серы, детской смертностью и процентом недоношенных детей. Усложняющаяся из года в год экологическая обстановка является одной из главных причин того неблагополучия, которое сложилось в области охраны материнства и детства, и проявляется высокой частотой осложнений беременности и родов, перинатальной смертности, ВПР, заболеваемости и инвалидизации детей. Невынашивание беременности и преждевременные роды, в частности, являются своеобразными маркерами экологического неблагополучия [72; 73].

В связи со значительным расширением наших знаний о единстве функционирования системы «мать-плацента-плод» отмечается выраженный интерес к изучению ответных реакций фетоплацентарной системы на повреждающее воздействие загрязненного воздуха [74; 75; 76].

Большинство исследователей отмечают, что изменение реактивности женского организма во время беременности снижает защитную функцию плаценты и может сопровождаться нарушением ее структурно-функционального

состояния с повышением проницаемости тканей плаценты для повреждающих агентов внешней среды, в результате чего первичной мишенью для воздействия химических токсических веществ становится плод [77].

На большом фактическом материале рядом исследователей доказано, что для здоровья детей раннего возраста критериями внешнего и внутреннего неблагополучия внутриутробного развития являются показатели заболеваемости и смертности новорожденных, частота врожденных пороков развития, генетические, хромосомные и геномные заболевания, замедление внутриутробного роста и развития плода, недоношенность, функциональные нарушения различных органов и систем [78; 79]. Большинство исследователей считают, что увеличение частоты патологических состояний у детей раннего возраста особенно четко выражено в регионах интенсивного техногенного загрязнения атмосферного воздуха. При этом наиболее выраженные корреляционные связи установлены между высоким уровнем техногенного загрязнения атмосферного воздуха и частотой патологии органов дыхания у детей [80]. Выявлено, что наиболее ранняя реакция на химические загрязнения атмосферы проявляется на 1-м и 2-м месяцах жизни новорожденных.

Выявлено, что у новорожденных, матери которых проживают в экологически неблагополучных районах, в 3–6 раз чаще встречаются недоношенность, внутриутробная гипотрофия, патология ЦНС [81; 82].

В условиях хронической интоксикации токсическими факторами окружающей среды, особый интерес представляет их влияние на внутриутробное развитие плода и состояние беременной. Снижение защитных функций плаценты под влиянием повреждающих экоагентов загрязненной внешней среды обуславливает положение плода как первичной мишени для воздействия токсических химических веществ [85]. Установлено, что плаценты женщин, проживающих в условиях повышенного атмосферного загрязнения, имеют различные признаки угнетения компенсаторно-приспособительных механизмов. Некоторые поллютанты обладают способностью проникать через плацентарный барьер [86]. Многими исследователями показано, что плацента не является

непреодолимым барьером для химических веществ: более 600 химических веществ способны проникать от матери к плоду через плаценту и в той или иной степени отрицательно влиять на его развитие. Материалы многочисленных экспериментальных исследований [87; 88; 89; 90] свидетельствуют об эмбриотоксичности свинца, марганца, кадмия, ртути, мышьяка, фтора, сурьмы и других металлов. Нарушение эмбрионального развития тесно связано с этой способностью ксенобиотиков, т.к. развитие эмбриона происходит в условиях химизации его внутренней среды [91].

Исследованиями ряда авторов [92] показано, что химические вещества, проникая в ткани плода через плаценту, могут задерживаться в них дольше, чем в организме матери, вызывая морфофункциональные изменения системы «мать-плацента-плод».

Плацента является органом, обеспечивающим формирование и развитие плода. Ее роль чрезвычайно велика как при физиологически развивающейся беременности, так при неблагоприятных условиях внутриутробного развития плода, связанных с осложнениями беременности и родов, а также с заболеваниями матери [197].

Строение и функции плаценты меняются с гестационным сроком. Они изменяются в процессе беременности, что связано с возрастающими потребностями развивающегося плода.

Основные функции плаценты, по Н. И. Цирельникову (1980), следующие. Функции по отношению к плоду: дыхательная, обеспечивающая доставку кислорода плоду, выведение из крови плода углекислого газа; трофическая, обеспечивающая поглощение из материнской крови и транспортировку в кровь плода необходимых питательных веществ; выделительная, способствующая выведению из организма плода ненужных ему продуктов метаболизма; защитная, предотвращающая повреждающее действие экзо- и эндогенных факторов на плод; регулирующая процессы внутриутробного развития плода за счет выработки специфических белков беременности (ассоциированный с беременностью протеин А, плацентаспецифический альфа-1-микроглобулин и др.) и гормонов

(хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, прогестерон и др.), обеспечивающих дифференцировку и созревание его органов и тканей.

Функции плаценты по отношению к материнскому организму: регуляторно-гормональная, обеспечивающая синтез и трансплацентарный транспорт специфических белков беременности, гормонов, которые, поступая в материнский организм, способствуют функциональной и структурной перестройке его органов и систем, обуславливая нормальное развитие беременности, родов и послеродового периода; регулирующая состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови; иммуносупрессивная, препятствующая отторжению материнским организмом плодного яйца; защитная, предотвращающая глубокую инвазию трофобласта в ткани матки.

Подобное разделение функций плаценты является условным, так как все функции плаценты взаимосвязаны и взаимно регулируются [151].

В процессе развития плаценты различают стадии дифференцирования, роста, зрелости и старения [197]. Дифференциация и формирование плаценты происходит в процессе эмбриогенеза и параллельно с развитием и ростом зародыша. В первой половине беременности в развитии плодного яйца преобладают процессы роста плаценты. От 22 до 36 недель беременности увеличение массы плаценты и плода происходит равномерно, и к 36 неделям плацента достигает функциональной морфологической зрелости. В дальнейшем рост плода продолжается без выраженного увеличения массы плаценты, площади сечения капилляров и объема межворсинчатого пространства. В конце беременности наступает физиологическое старение плаценты, сопровождающееся уменьшением площади ее поверхности.

Послед является важнейшим диагностическим объектом при любом способе ее прерывания, «занимая» ключевую позицию в единой временной системе мать-плацента-плод и потому подлежит обязательному исследованию в максимально полном объеме с использованием всех возможностей макроскопического, гистологического, бактериологического,

иммуногистохимического и любых других доступных диагностических методов [72].

Необходимо отметить, что вопросы структурно-функциональной оценки плацентарного барьера при воздействии неблагоприятных факторов малой интенсивности исследованы недостаточно. В этом плане более полно изучены производственные яды. Исследователи указывают, что при воздействии производственных факторов происходит угнетение компенсаторно-приспособительных реакций плаценты, в результате которого чужеродные вещества практически беспрепятственно проникают от матери к плоду. Имеются работы по оценке состояния фетоплацентарного комплекса в условиях химического загрязнения атмосферного воздуха [93; 94; 95].

В качестве основных структур некоторые авторы учитывали состояние терминальных ворсин хориона, которые, в силу особенностей строения, играют наиболее важную роль в осуществлении обменных процессов между кровью матери и плода [96; 97].

Выяснено, что загрязнение атмосферного воздуха оказывает повреждающее действие на хориальный эпителий плаценты, угнетает развитие компенсаторно-приспособительных реакций, срыв которых выражается в нарастании деструктивно-дистрофических процессов, осложнений беременности и всех форм патологии новорожденных [98]. Некоторые исследователи считают, что загрязнение атмосферного воздуха является основной причиной снижения белкового, минерального и углеводного обмена в фетоплацентарной системе, и задержку развития плода связывают с нарушением функций плаценты.

Для изучения действия экзогенных химических веществ на плод через плаценту и на новорожденных, Гончарук Е. И. с соавторами (1996) предложил использовать так называемую затравочную систему, состоящую из естественной затравочной камеры в виде материнского организма и естественного дозирующего устройства в виде плаценты или молочной железы и организма плода или новорожденного, являющимися естественными объектами воздействия. С этой целью был поставлен токсикологический эксперимент на белых

беспородных крысах. В качестве модельных препаратов были взяты пестициды различного химического состава. Результаты проведённых исследований выявили, что комбинированная заправка самок вызывает выраженные ультраструктурные изменения в печени новорожденных крысят, находившихся на грудном вскармливании. Полученные данные показали, что современные химические токсические вещества, содержащиеся в атмосферном воздухе, могут проникать через плацентарный барьер к плоду и через грудное молоко в организм ребёнка [99].

Наиболее объективным индикатором экологического неблагополучия является количество случаев врожденных пороков развития, так как в их развитии ведущую роль играет антропогенное загрязнение окружающей среды. Доказано, что большинство ксенобиотиков оказывают токсическое действие на эмбрион и плод [100; 101; 102].

Вклад загрязнения атмосферы в общую заболеваемость велик и составляет около 20 % [59; 60].

При повышении содержания предельно допустимой концентрации (ПДК) в атмосферном воздухе, металлы и минералы оказывают токсическое действие на организм человека [21]. Наличие их в митохондриях и эндоплазматической сети ведет к функционально-морфологическим изменениям органов, угнетению окислительного фосфорилирования и снижению процесса активного транспорта [45].

На материалах Восточно-Казахстанской области была выявлена динамика смертности детского населения, проживающего на территориях с различной степенью экологического неблагополучия. Концентрация свинца и других тяжелых металлов в крови беременных, новорожденных и в ткани плаценты превышала критический уровень более чем в 2 раза. Основными причинами (94 %) младенческой смертности в регионе явились: перинатальная патология, болезни органов дыхания, врождённые пороки развития [103].

Важно отметить, что проникновение химических веществ через плаценту усиливается во время преэклампсии, особенно в конце беременности [104].

Известно, что беременные женщины наиболее чувствительны к воздействию химических агентов [105]. Так, у женщин, работающих на химическом производстве и проживающих в жилом районе с загрязненным атмосферным воздухом, установлено нарушение репродуктивной функции, зарегистрирована повышенная мертворождаемость и достоверно более высокая младенческая смертность вследствие врожденных пороков развития (ВПР) [106; 107]. Многочисленные экспериментальные работы подтверждают эмбриотоксический эффект сероводорода, сероуглерода, сернистой нефти и других химических соединений серы [108; 109].

Отложения в организме железа и свинца с лигандами имеет биологический смысл, заключающийся в защите клетки от вредного воздействия избыточного поступления и накопления микроэлементов в организме путём перевода их в инертную форму [53; 54]. Загрязнение свинцом атмосферного воздуха, почвы и воды в регионе Приаралья обусловлены в настоящее время следующими объектами: нефтегазовые и гидрогеологические скважины, шахты, рудники (в том числе с радиоактивными отходами), хранилища и накопители сточных вод, являются реальной угрозой экологической безопасности страны [19; 20].

Воздействие тяжёлых металлов на организм связано не только с непосредственным токсическим действием на взрослый организм, но и прямым или косвенным воздействием на его потомство. Повышение уровня свинца в окружающей среде ведет к увеличению его содержания в крови беременных женщин и детей раннего возраста [40]. Выявлено превышение нормативов содержания свинца в крови беременных женщин Аральского региона в 1,9–4,1 раза, что было выше, чем в пуповинной крови и плаценте, что является показателем повышенной проницаемости фетоплацентарного барьера для свинца со снижением барьерной функции [36; 37].

Показано, что увеличение количества свинца в крови сопровождается рядом осложнений у беременных женщин. При повышенном уровне свинца в крови беременных женщин увеличивается доля гестозов, патологического течения беременности, осложнений родов, рождений больных детей [30; 31; 32; 33; 34;

35]. Из всех форм репродуктивных нарушений лидирующее место занимают спонтанные аборты, рассматриваемые некоторыми авторами как уникальное приспособление природы к исправлению собственных «ошибок», которые определяются накоплением вредных мутаций, индуцированных чаще всего антропогенными факторами [28].

Учитывая, что плацентарный барьер практически не препятствует прохождению свинца из крови матери к плоду, можно заключить, что у беременных, с хронической интоксикацией свинцом, происходит значительное увеличение его уровня в крови, что может оказывать токсическое воздействие на будущее потомство и неблагоприятно отражаться на его общем развитии (снижение роста-весовых показателей, ухудшение психомоторного и интеллектуального развития, увеличение частоты заболеваемости, врождённых пороков развития, нарушение поведения).

Многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют об эмбриотоксичности свинца [22; 23; 29].

На уровне электронной микроскопии свинец при накоплении в организме локализуется в ядерной мембране клеток и в хроматине. Свинец поражает систему защиты на уровне плазматических мембран клеток, вызывая дефекты в регуляторных аппаратах доставки кислорода в клетки. В зависимости от силы и длительности воздействия свинца происходит различной степени нарушение системы антиоксидантной защиты, возникает окислительный стресс, определяющий перекисное окисление липидов, развитие патологического процесса.

При хронической свинцовой интоксикации в клетках проксимальных канальцев почек и в нейронах и астроцитах коры головного мозга светооптически выявляются отложения свинца в комплексе с белком и это объясняет то, что в последнее время всё чаще стали выявляться неврологические последствия воздействия свинца в концентрациях, ранее считавшихся безопасными, что увеличивает риск в отношении возможного поражения плода и новорожденного.

Воздействие тяжёлых металлов на организм связано не только с непосредственным токсическим действием на взрослый организм, но и прямым или косвенным воздействием на потомство. Экспериментальные работы показали, что при действии свинца происходят изменения в половой системе, отмечаются мертворождения, выкидыши, рождение маложизнеспособного потомства [24; 25; 26].

Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют, что ни на одной из стадий своего развития эмбрион и плод полностью не защищены от воздействия токсикантов. Реакция эмбриона и плода человека на неблагоприятные экзогенные воздействия в значительной степени определяется стадией внутриутробного развития. В ранние периоды онтогенеза у эмбриона практически отсутствуют механизмы адаптации и специфические реакции в ответ на действие патогенных агентов. Лишь по мере созревания важнейших органов и систем плода, становления функций, возникают морфологические и функциональные предпосылки для формирования ответных реакций, характерных для организма новорожденных.

У детей, родившихся живыми, часто отмечались слабоумие и неврологические расстройства. Возникновение этих нарушений в основном связывается с прямым токсическим эффектом свинца [27].

Среднее содержание свинца в крови новорожденных по данным одних авторов составляло 7,2 мкг/100 мл [41], других – 4,2 мкг/100 мл. В грудном молоке сельских жительниц концентрация свинца составляла 9,1 мкг/л, а у проживающих в районах техногенного загрязнения окружающей среды – 13,3 мкг/л [42]. Установлена положительная корреляция между концентрацией свинца в крови и грудном молоке женщин, а также крови новорожденного. Исследователи отметили, что плацента не препятствует транспорту свинца от матери к плоду и считают целесообразным биомониторинг свинца для оценки риска интоксикации плода [43; 44].

Работами многих авторов доказано, что никель проникает через плацентарный барьер и способен к накоплению в органах и тканях человека [46].

Ряд исследователей [47] установили содержание никеля в грудном молоке женщин, проживающих в сельской местности, на уровне 13,5–32,2 мкг/л. При этом грудной ребенок получал с молоком матери 1,2–1,8 мкг/л никеля в сутки, в то же время как в условиях промышленного города эта величина составляла 1,6–2,2 мкг/л в сутки. Никель в крови находится в виде комплексов с низкомолекулярными соединениями, в частности с аминокислотами, в основном с гистидином, альбумином, а также со специфическим белком, названным никелеплазмином, относящимся к макроглобулиновой фракции. Из крови никель проникает в ткани при участии металлотионеинов. Наиболее распространенным металлом в организме является Ni(II).

В организме человека никель входит в состав некоторых ферментов. Его обнаруживают постоянно в рибонуклеиновой кислоте (РНК), что может быть связано с онкогенностью никеля. Около 50 % никеля откладывается во внутренних органах и крови, 30 % – в мышцах и жировой ткани, 15 % – в костях и соединительной ткани.

Имеются данные о снижении содержания никеля до 2,3 мкг/100 г в крови матерей, родивших детей с пороками развития, и повышение его содержания в ткани плаценты до 2,8 мкг/100 г при рождении здоровых детей [48]. Концентрация никеля в сыворотке плацентарной крови составляет 0,3 мкг/100 мл. Максимальное его накопление наблюдается на 12–19-й неделях беременности, в печени человека в эмбриональном периоде его содержится 22 мкг/100 г влажной ткани, в легких – 15,1, в почках – 6,4.

Аналогичным трансплацентарным переходом обладает кобальт.

Алюминий оказывает общее токсическое действие на организм человека. В водопроводной воде его избыток связан с тем, что излишки железа на водозаборе удаляют сульфатом алюминия. Реагируя с ионами железа, сульфат алюминия дает нерастворимый осадок.

Алюминий парализует нервную и иммунную системы, способствует развитию болезни Альцгеймера. Показано, что алюминий накапливается в долгоживущих клетках, таких как нервные клетки, и действует на них как

нейротоксин, вызывая дегенеративные повреждения в мозге. Уничтожающе он действует на детский организм.

Основные проявления избытка алюминия: энцефалопатии, нарушения функции ЦНС (ухудшение памяти, трудности в обучении, нервозность, склонность к депрессии, прогрессирующее старческое слабоумие); развитие нейро-дегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона); энцефалопатии; нарушения фосфорно-кальциевого обмена, гиперпаратиреозидизм, склонность к развитию остеопороза, к патологическим переломам, к остеохондрозу, рахиту, остеопатиям и другим заболеваниям опорно-двигательного аппарата; развитие фиброзных уплотнений в мягких тканях; развитие алюминоза ("алюминиевые легкие"), с характерными патологическими изменениями в легочной ткани, сухим или влажным кашлем, рвущими болями во всем теле, потерей аппетита, исхуданием, иногда расстройством пищеварения, болями в желудке, изменениями состава крови (лимфоцитоз, эозинопения); снижение активности отдельных ферментов; запоры; нарушение функции почек (нефропатии, увеличение риска мочекаменной болезни); снижение абсорбции железа; снижение содержания эритроцитов и гемоглобина в крови; микроцитарная анемия (которая может развиваться у больных после гемодиализа); угнетение функций Т- и В-клеток, макрофагов; обострение аутоиммунных заболеваний; нарушение обмена фосфора, магния, цинка, меди. Алюминий тормозит усвоение многих биоэлементов и витаминов (таких как кальций, магний, железо, витамин В6, аскорбиновая кислота) и серосодержащих аминокислот. Имеются данные о мутагенной активности алюминия [49;50].

Медь в крови находится в связанном с белками состоянии. Основной формой меди в тканях является двухвалентная медь, которая создает наиболее прочные хелатные комплексы с белками. Медь может вступать в соединения с разными аминокислотами благодаря сродству к SH-группам, образует также комплексы с гиутатионом, снижая его концентрацию в клетках.

При избыточном поступлении меди в организм в связи с ее высокой биохимической активностью происходят серьезные нарушения в обмене веществ, проявляющиеся в токсических эффектах. Одним из важных аспектов гомеостаза микроэлементов является вопрос об их проникновении в клетку. Так, в эндотелиальные клетки печени медь поступает с церуллоплазмином, а в гепатоциты – путём пассивной диффузии, ионы железа путём пиноцитоза. При поступлении в организм элементов цинка, ртути, серебра, никеля и кадмия в клетках усиливается синтез их специфических лигандов – металлопротеинов. Их функция – это связывание и транспорт микроэлементов. В лёгких они представлены в виде белков, близки по некоторым характеристикам к тионеинам. Существуют конкуренция и негативное влияние цинка, марганца, никеля на обмен меди.

Изучена роль хронической сенсibilизации организма женщины хромом в патогенезе задержки внутриутробного развития плода у работниц хромового производства. Результаты исследования показали, что при хронической сенсibilизации организма матери отмечается увеличение частоты задержки внутриутробного развития плода, заболеваемости новорожденного и летальности в раннем неонатальном периоде [83]. Патология детей в перинатальном периоде преимущественно связана с состояниями, возникающими у матери во время беременности, что обусловлено влиянием материнского организма на плод и в условиях загрязнения окружающей среды [84]. При загрязнении внешней среды хром и его соединения поступают в организм в избыточных количествах ингаляционно и с пищевыми продуктами. Наибольшее накопление хрома происходит в печени и в лимфоидной ткани. Хром может выделяться у лактирующих женщин через молоко. Высокие концентрации хрома оказывают ускоряющее действие на процессы старения. Токсические свойства хрома присущи для его соединений с валентностью V и VI даже в малых концентрациях. При интоксикации хромом выявлены в эксперименте гистохимические изменения в структурах печени и кровеносных сосудов [51; 52].

Проникая в организм человека ингаляционным путем, многие токсические вещества, в частности, фосфорный ангидрид, помимо общего влияния, нередко оказывают и местное повреждающее действие на слизистую оболочку дыхательных путей. Нарушая барьерные свойства слизистой оболочки, они приводят к развитию аллергических и дистрофических процессов в ней [55].

Фосфор проникает в организм через органы дыхания, желудочно-кишечный тракт, кожу. Высокотоксичные фосфорорганические соединения, оказывающие антихолинэстеразное действие. Острые отравления проявляются жжением во рту и желудке, головной болью, слабостью, тошнотой, рвотой. Через 2–3 суток возникают боли в подложечной области, правом подреберье, желтуха. Для хронических отравлений характерны воспаление слизистых оболочек верхних дыхательных путей, признаки токсического гепатита, нарушение кальциевого обмена (развитие остеопороза, ломкость, иногда омертвление костной ткани, чаще – на нижней челюсти), поражение сердечно-сосудистой и нервной систем.

Имеются данные о влиянии загрязнения атмосферного воздуха серой на рост патологии беременности и заболеваний новорожденных [71].

Многочисленные залежи серы в свободном состоянии находятся в глубине средних течений Амударьи и Сырдарьи. Бассейн реки Сырдарьи характеризуется сложной экологической ситуацией, особенно в ее низовьях, что обусловлено, в основном, увеличением орошаемых земель в среднем течении реки и увеличением безвозвратного забора воды на эти цели. Сокращение поступления естественного стока реки и увеличение его загрязнения привело к резкому снижению качества природной среды и условий жизни населения Приаралья. Дельта самой реки потеряла регулирующее значение, как природного комплекса низовья, так и для Аральского моря. Процесс опустынивания охватил территорию в 2 млн га. Сложность решения водной проблемы в Приаралье заключается в том, что ресурсы поверхностных вод в целом по бассейну полностью исчерпаны и залежи серы с глубин реки Сырдарьи и Аральского моря поднимаются в результате пыльными бурями в атмосферный воздух.

Сера входит в состав различных минералов: ее можно обнаружить в

морской воде в виде сульфитов. Растительные и животные организмы содержат связанную в белке серу; в угле, который образуется из растений, встречается сера, связанная в органических соединениях или в виде соединений с железом (серный колчедан FeS_2). Бурый уголь может содержать до 6 % серы. Углереперерабатывающая промышленность ГДР при очистке коксового, водяного и генераторного газа ежегодно получает 100 000 т серы.

Хлор, благодаря своей активности, соединяется почти со всеми элементами периодической системы. Поэтому в природе его можно встретить только в виде соединений в составе минералов. Самые большие запасы этого элемента содержатся в составе солей вод морей и океанов.

Несмотря на то, что хлор поступает в организм человека в основном в виде хлористого натрия, пути обмена хлора и натрия не одинаковы. Хлор способен отлагаться в коже, задерживаться в организме при избыточном поступлении, выделяться с потом в значительных количествах. Содержание хлора в пищевых продуктах незначительно. В плазме крови человека в норме содержится 340–380 мг хлоридов. Выделение хлора из организма происходит главным образом с мочой (90 %) и потом (6 %).

Нарушения в обмене хлора ведут к развитию отеков, недостаточной секреции желудочного сока и др. Резкое уменьшение содержания хлора в организме может привести к тяжелому состоянию, вплоть до смертельного исхода. Повышение его концентрации в крови наступает при обезвоживании организма, а также при нарушении выделительной функции почек. Содержание хлора в моче зависит в основном от его содержания в пище. Между содержанием хлора в крови и его выделением с мочой при патологических состояниях прямой зависимости не существует.

Хлор при попадании в легкие может вызывать отек и ожог легочной ткани, удушье. Если в воздухе он концентрируется в объеме около 0,006 мг/л (в два раза выше порога восприятия запаха хлора) в дыхательных путях возникает раздражение. Отравление высокими концентрациями может привести к молниеносной смерти из-за рефлекторного торможения дыхательного центра. Как

отдалённые последствия наблюдаются катары верхних дыхательных путей, рецидивирующий бронхит, пневмосклероз. При длительном вдыхании небольших концентраций хлора наблюдаются аналогичные, но медленно развивающиеся формы заболеваний. ПДК хлора в воздухе производств, помещений – 1 мг/м³. Производство хлора, хлорной извести и других хлорсодержащих соединений относится к производствам с вредными условиями труда [57].

Переизбыток кальция в организме мешает усвоению магния, который исключительно важен для здоровой работы мышечной, сердечно-сосудистой и нервной систем [58]. Даже небольшой дефицит магния негативно отражается на здоровье матери и ее будущего ребенка, иногда нанося непоправимый вред умственному и физическому развитию малыша.

Повышение содержания марганца в организме сопровождается снижением проводимости нервных импульсов, появляются головокружение, депрессивное, подавленное состояние. Особенно опасно влияние марганца на организм плодов и детей. Из 100 детей, матери которых во время беременности подверглись отравлению марганцем, 96–98 % рождаются с нарушениями функции ЦНС. Возможно, при переизбытке марганца развиваются гестозы на ранних и поздних сроках беременности. Кроме воды, марганец содержится в воздухе вследствие производственных выбросов. В природе марганец затем накапливается в грибах и растениях, попадая, таким образом, в пищу. Марганец почти невозможно вывести из организма. Присутствие марганца в воздухе сверх нормы (среднесуточная ПДК марганца в атмосфере – воздухе населенных мест – составляет 0,01 мг/м³) вредно влияет на организм человека, что может приводить к повреждению центральной нервной системы.

Железо необходимо для организма человека, но только в определенной пропорции в виде иона Fe²⁺.

Магний участвует в функции нервных клеток. При повышенном поступлении магния в организм нарушается нормальное функционирование нейронов.

Калий необходим для нормальной жизнедеятельности организма, т.к.

является компонентом калий-натриевого насоса. Калий-натриевый насос – это мембранная структура, благодаря которой в клетку проникают вещества из межклеточной жидкости, а из клетки выводятся продукты ее жизнедеятельности, особенно важен калий для сердечно-сосудистой деятельности, т.к. он нормализует давление крови и функцию миокарда.

Данные литературы [110; 111] свидетельствуют о том, что многие химические вещества можно рассматривать как причину возникновения врожденных пороков развития, увеличения заболеваемости и смертности новорожденных.

Установлены особенности изменений отдельных компонентов системы лёгочного сурфактанта у здоровых и часто болеющих детей при длительном комплексном воздействии промышленных загрязнителей атмосферы г. Иваново Московской области. Объектом исследования послужили дети 1 и 2 группы здоровья в возрасте от 3 до 7 лет. Результаты исследований показали, что у часто болеющих детей функция отдельных компонентов сурфактанта снижена на 10–25 % [112].

Ингаляция других экопатогенов (пылевые частицы, табачный дым, аммиак и другие) оказывает также разрушающее действие на систему сурфактанта, что может обусловить развитие позднего респираторного дистресс-синдрома.

Итак, анализируя представленные в литературе сведения, можно отметить, что загрязнение атмосферного воздуха оказывает крайне неблагоприятное воздействие на организм беременных женщин, плод и новорожденных, которое проявляется напряжением и срывом реакций компенсаций, возникновением заболеваний и патологических состояний.

В настоящее время имеется незначительное число работ, выполненных по изучению влияния факторов окружающей среды на состояние организмов женщин, плодов и новорожденных.

1.2 Современное состояние проблемы антенатальных и перинатальных потерь

Антенатальные потери являются наиболее частой причиной перинатальных потерь, которые могут не иметь прямых акушерских причин и носят название необъяснимых мертворождений.

Антенатальные потери являются общей мировой проблемой и характеризуются отсутствием тенденции к снижению, отсутствием общепринятой стандартной классификации, наличием множества факторов риска и низкой диагностикой причин [113]. Несмотря на то, что различные условия связывают с мертворождением, во многих случаях достаточно трудно определить конкретную этиологию [114; 115]. В настоящее время большую часть плодовых потерь составляют необъяснимые мертворождения и мертворождения, связанные с задержкой роста плода [116].

Мертворождения или поздние плодовые потери в разных государствах в зависимости от законодательства регистрируются в сроке от 20–23 до 24–28 недель гестации. Но в большинстве стран мертворождением считается внутриутробная смерть плода после 22 недель гестации [117].

Ежегодно погибают от 3,2 до 5 млн. плодов в сроке от 24 недель гестации. Показана прямая зависимость мертворождений от социально-экономического положения матерей и состояния акушерской антенатальной службы. Среди здоровых женщин, находившихся под систематическим наблюдением, антенатальные потери составили 5,9 на 1 000 родов, в то время как у женщин при отсутствии антенатальной помощи этот показатель выше в 3 раза [118; 119]. Тотальный анализ мертворождений выявил, что 98 % их приходится на развивающиеся страны, где выявлены основные факторы риска: инфекционные и другие заболевания матери, качество питания, образовательный уровень матери и получение или отсутствие антенатальной помощи [120].

По данным ВОЗ в 2009 г. в мире зарегистрировано мертворожденных и умерших 14,3 млн детей, из них 1/3 в течение первого месяца жизни и 1/3 в возрасте до 1 года

Охрана здоровья матерей и детей является одной из самых важных и наиболее сложных задач, стоящих перед системой здравоохранения как Республики Казахстан, так и в Российской Федерации.

Демографическая ситуация в Российской Федерации, несмотря на положительные тенденции последнего времени, остается в целом неблагоприятной. Суммарный коэффициент рождаемости для простого воспроизведения населения должен быть не менее 2,2, однако в 2006 г. он составил 1,296. В этой связи проблемы, связанные с прерыванием беременности и перинатальной летальностью, приобретают чрезвычайно актуальный характер [293]. Отмечая повышение уровня перинатальной патологии у родившихся в России в 90-е годы детей (рост недоношенности, неблагоприятное изменение весовой структуры родившихся, увеличение заболеваемости новорожденных), нельзя не обратить внимание на весьма благополучную динамику уровня перинатальной смертности. По данным Росстата с 1991 по 2003 год он снизился на 35,6 % (с 17,5 до 11,3 на 1 000 родившихся) – с минимальным увеличением в 1993 и 1996 годах. При этом младенческая смертность снизилась за те же годы на 30,3 % (с 17,8 до 12,4 на 1 000 родившихся) с некоторым увеличением показателя в 1992–1993 и в 1999 годах [294].

Перинатальная летальность в Российской Федерации в 2011 г. составила 7,16 % и по сравнению с аналогичным показателем в США и ряде стран Евросоюза остается значительной. В связи с переходом Российской Федерации на критерии ВОЗ (регистрация младенцев, начиная с 22 недель гестации, при достижении ими массы тела 500 г) повышение рождаемости возможно также за счет снижения перинатальных потерь, в том числе и в период 22–27 недель гестации, и выхаживания родившихся живыми 500-граммовых младенцев [186].

Вторым фактором, влияющим на динамику перинатальной смертности в России, является рост в структуре неонатальной смертности числа детей,

умерших после 7 дня жизни, благодаря эффективным реанимационным технологиям, способным искусственно поддерживать жизненно важные функции ребенка в течение первой недели жизни. Вследствие этого происходит «перераспределение» умерших в более позднюю возрастную группу, не учитываемую в перинатальных потерях – «отсроченная» перинатальная смерть, имеющая в своей основе те же этиологические и патогенетические механизмы, что и смерть ребенка первой недели жизни [295].

Одной из главных задач здравоохранения Казахстана является проведение комплекса государственных мер для снижения показателей материнской и младенческой смертности. В целях постоянного контроля данных показателей в стране ведется ежедневный мониторинг случаев младенческой и материнской смертности. «Методика ежедневного оперативного мониторинга случаев младенческой и материнской смертности» [296].

В целом по Республике Казахстан за последние 9 лет (с 1999 по 2007 год) уровень младенческой смертности снизился на 5,6 случаев на 1 000 живорожденных: с 1999 по 2004 год коэффициент младенческой смертности неуклонно снижался, однако с 2005 по 2007 годы данный показатель был нестабилен – то снижался, то повышался с амплитудой в 1,3 случаев на 1 000 живорожденных.

В 2008 году произошло не только увеличение коэффициента младенческой смертности, но и увеличение абсолютного показателя по количеству умерших детей до 1 года. Так, если с 1999 года по 2006 гг. количество умерших детей составляло не более 4 300 в год, то в 2007 году наблюдается увеличение данного показателя, и в 2008 году он вырос почти в два раза (в 2007 году 7 322 детей до года умерло). Если данные 2008 года можно объяснить введением новой методики подсчета младенческой смертности, то данные 2007 года говорят о реальном увеличении данного показателя относительно предыдущего года.

Если учитывать, что коэффициент младенческой смертности в 1990 году в Казахстане был 26,4 смертей на 1 000 живорождений, то в соответствии с Задачей 5 Целей тысячелетия Республика Казахстан должна снизить показатель

перинатальной смертности в 2000 году – до 17,6, а в 2007 – до 13,5 смертей на 1 000 живорождений, к 2015 году – до 8,8 смертей на 1 000 живорождений.

За последние 10 лет наблюдается стойкая тенденция уменьшения мертворождаемости (количество мертворожденных плодов на 1 000 живорожденных). С 1999 по 2007 годы данный показатель снизился почти на четверть (2,2 случая на 1 000 живорожденных). Однако в 2008 году наблюдается его увеличение до 11 случаев на 1 000 живорожденных.

Уровень мертворождений в экономически развитых странах значительно ниже и остается стабильным [121]. Так, в Швеции частота антенатальных потерь составляет 3,6 на 1 000 родов [122], в США одно мертворождение приходится на 200 беременностей [123].

В экономически развитых странах отмечается тенденция к снижению уровня плодовых потерь, что связано с уменьшением числа факторов риска. Сюда включаются профилактика резус-конфликтов, более раннее родоразрешение для плодов при таких факторах риска, как преэклампсия, ЗВУР. Снижение мертворождений обусловлено и возрастанием числа операций кесарево сечение, а также прерыванием беременности при ВПР плода в сроки, когда эти плодовые потери не являются мертворождением [124].

В настоящее время идентифицированы многие различные факторы риска мертворождения в развитых странах. Среди них наиболее распространенными являются ожирение женщин до беременности, возраст будущей матери старше 30 лет, соматические и генитальные заболевания матери, социально-экономические факторы, наличие в анамнезе мертворождения, нарушения роста плода, вредные привычки.

Риск мертворождения может составлять от 1,20 у молодых до 4,53 у беременных женщин старше 30 лет. Доказано, что уровень антенатальных и интранатальных потерь выше у матерей старше 30 лет (9,3 на 1 000 и 1,2 на 1 000 родов соответственно) в сравнении с беременными 25–29 лет (3,6 на 1 000 и 0,8 на 1 000 родов соответственно) [125; 126].

Возрастает доля мертворождений и при повышенной массе тела [127;128]. К фактору риска в настоящее время относят отсутствие предшествующих беременностей.

Риск антенатальных потерь увеличивается на 50 % при курении более 3-х сигарет в день в сравнении с некурящими женщинами. У больных наркоманей при употреблении кокаина развивается спазм сосудов, что сопровождается снижением маточного кровотока, некробиотическими и некротическими изменениями в децидуальной пластине вследствие ишемии, возможной отслойкой плаценты. К факторам риска мертворождения относят вид и режим работы беременных: работа в ночное время, таких отраслях промышленности как химическая, металлообрабатывающая, текстильная, работа в сельском хозяйстве.

Значительно увеличивается риск мертворождения (в 2–10 раз) при наличии его в анамнезе женщины. Известно, что мертворождение в анамнезе значительно увеличивает риск других неблагоприятных исходов последующих беременностей, включая отслойку плаценты, преждевременные роды, низкую массу тела плода, необходимость кесарева сечения [129].

Наибольшее количество плодов погибают внутриутробно с пиковым периодом риска в 37–41 недель. Большему риску подвергаются доношенные плоды с низкой массой в сравнении с плодами, имеющими нормальную массу. Пик мертворождения в 24 недели имеет такие причины гибели плодов как ВПР, инфекционные заболевания, хромосомные аномалии. Антенатальные потери в поздние сроки представляют значительные трудности в определении этиологии.

Состояние здоровья беременной женщины может быть решающим в мертворождении. Соматические заболевания матери – артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая патология, аутоиммунные заболевания, инфекции, хронические заболевания почек, щитовидной железы обуславливают до 10 % мертворождений [130; 131; 132]. К материнским факторам относятся вредные привычки, влияние некоторых лекарственных препаратов (салицилаты).

При сахарном диабете беременных, так называемые диабет-ассоциированные мертворождения, обусловлены гипергликемией, анаэробным метаболизмом плода, ацидозом и гипоксией [133; 134].

Замедление роста и развития плода развивается при артериальной гипертензии, обусловленной беременностью, при этом в 43 % случаев выявляются морфологические признаки фето-плацентарной недостаточности [135; 136; 137; 138]. Одним из факторов риска может быть и артериальная гипотензия матери [139].

Значительно возрастает риск мертворождения при декомпенсации диффузного токсического зоба, при тяжелой форме системной красной волчанки, при этом высокая частота плодовых потерь отмечена во II и III триместрах с выявлением волчаночного антикоагулянта.

При гестозах (преэклампсиях) антенатальные потери составляют от 3,2 до 19,9 %. Преэклампсия рассматривается как высокий фактор риска развития маточно-плацентарной апоплексии с отслойкой плаценты и внутриутробной гибелью плода [140].

Достаточно частыми среди мертворожденных являются врожденные пороки развития (ВПР), составляя от 4 до 26 %, что выше, чем в общей популяции. К смерти плода приводят пороки развития центральной нервной системы, которые по частоте занимают первое место среди других причин. Из экзогенных причинных факторов установлено значение вирусов краснухи, иммунодефицита человека, влияние алкоголя, ионизирующего излучения, гипоксии. Крупные сосудистые мальформации, синдром гипоплазии левого желудочка, сердечно-сосудистые поражения (фетальная аритмия). Развитие пороков связано с воздействием тератогенных факторов в течение всего эмбрионального периода.

К основным наиболее тяжелым порокам ЦНС относятся анэнцефалия, микроцефалия, порэнцефалия, врожденная гидроцефалия, циклопия, грыжи головного и спинного мозга.

Среди причин возникновения врожденных пороков сердца имеют значение генные мутации и хромосомные aberrации. Развитие порока связано с

воздействием тератогенных факторов на эмбрион от 3-й до 11-й недели внутриутробного развития. Различные виды пороков зависят от нарушения этапов морфогенеза сердца, из которых основными являются дефекты первоначально парных закладок сердца, неправильные изгибы первичной сердечной трубки, задержка или неправильное расположение перегородок сердца, делящих его на артериальный ствол на правую и левую половины.

Причины развития врожденных пороков печени и желчных путей связаны с действием вирусов гепатита В, С.

Многие врожденные пороки развития плода – сердца, легких, печени, почек, желудочно-кишечного тракта – редко являются причиной антенатальных потерь, поскольку плацентарный обмен обеспечивает процессы питания, оксигенации, детоксикации и выделения плода.

Цитогенетические, хромосомные и биохимические причины обуславливают до 25 % мертворождений. Около 60 % погибших эмбрионов и ранних фетальных потерь имеют хромосомную патологию. Хромосомные аномалии могут быть выявлены даже у мацерированных плодов с помощью кариотипирования клеток амниона. Моносомия X и трисомия 21 с наибольшей долей вероятности ассоциированы с водянкой плода.

К смерти плода могут привести сепсис, тяжелая анемия женщины, травмы, экзогенные интоксикации, опухоли, лейкозы. Почти в половине случаев мертворождений выявляется задержка роста плода и многие из так называемых необъяснимых смертей ассоциированы с задержкой роста плода [141].

Отслойка плаценты занимает ведущее место среди причин антенатальной асфиксии, составляя 1/10–1/2 всех антенатальных потерь.

Продолжается изучение причин отслойки плаценты, в том числе патологии сосудов матери, плацентарного ингибитора тромбоцитов (его отсутствия), плодово-материнского кровотечения. Единственным достоверным тестом плодово-материнского кровотечения является тест Kleihaver-Betke, оценивающий объем плодовой крови в кровеносном русле матери. Плодовые кровотечения могут быть причиной плодовых потерь в 2,9 % случаев, в сосудах матери может

быть выявлено до 3,5 % эритроцитов плодового происхождения. Функция плаценты может быть оценена определением циркулирующих в крови матери маркеров-ассоциированного с беременностью протеина плазмы А и альфа-фетопротейна.

По данным ряда исследователей [143; 144; 145] гистологическое исследование плацент показало, что причинами антенатальной гибели плода явились во II триместре – внутриутробная инфекция – в 100 % случаев; в III триместре – сахарный диабет, гестозы (преэклампсия), декомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность в 50 % наблюдения, антифосфолипидный синдром. Следует отметить, что синдром хронической плацентарной недостаточности (ХПН) при этом не имел клинических проявлений [145].

При нормально развивающейся беременности старение плаценты происходит лишь в III триместре и проявляется задержкой роста плаценты по отношению к росту плода, а также уменьшением функциональной активности поверхности хориона и межворсинчатого пространства. Так, если на 20-й неделе плацента занимает около половины поверхности матки, то в конце – менее ее трети. Одной из главных причин задержки роста плаценты является отложение в ней фибрина и фибриноидных масс, которые в III триместре делают невозможным рост хориальных ворсин. Выпадение фибрина связано с уменьшением в трофобласте содержания хондроитинсульфатов. В результате трофобласт теряет свойство предотвращать свертывание фибрина, который выпадает из материнской крови в различных отделах межворсинчатого пространства, чаще всего там, где кровоток наиболее медленный – между плотно расположенными терминальными ворсинами, а также в субхориальной и парасептальных областях. При нормально развивающейся беременности отложения фибрина и фибриноида наблюдаются в 8 % ворсин, но их площадь не превышает 10 % площади плаценты [151].

Существуют противоречивые мнения о роли патологии и аномалий плаценты в качестве основной или одной из причин гибели плода. Плацентарные

и пуповинные факторы обуславливают до 25 % мертворождений при доношенной беременности [146]. Пуповина – сосудисто-мезенхимальный орган, основной функцией которого является фетоплацентарное кровообращение. Оптимальными размерами для обеспечения нормальной циркуляции крови по магистральным сосудам плаценты является толщина около 1 см и длина 50–55 см. В случае удлинения пуповины свыше 60 см могут возникать такие осложнения, как ее обвитие вокруг различных частей туловища плода, выпадение пуповины в ходе родов и нарушение фетоплацентарного кровообращения в связи с запредельной длиной транспорта крови и обусловленное этим затруднение сердечной деятельности [66]. В основе уникального механизма циркуляции крови по сосудам пуповины лежит сократительная деятельность сердца плода. Однако даже при этих обстоятельствах фетальный миокард, по-видимому, не в состоянии вынести функциональную нагрузку, включающую в себя обеспечение следующих видов деятельности: поступление крови в плаценту через длинные парные сосудистые магистрали – артерии пуповины, перфузию крови через разветвленную сеть микрососудов плаценты, сравнимой по общей площади с микроциркуляторным руслом легких взрослого человека, обратный отток крови из плаценты через протяженную вену пуповины.

Решению этих задач способствует пуповина, которая обладает самостоятельной перистальтической активностью. Этому предназначению соответствует строение сосудистых стенок, для которых как в вене, так и особенно в артериях, характерны хорошо развитые гладкомышечные слои и обилие эластических волокон. Определенное гидродинамическое значение, по-видимому, имеет спиралевидная извитость пуповинных сосудов, которая сглаживает перистальтические волны и обеспечивает отток крови по вене, расположенной между интенсивно пульсирующими артериями [151].

Кроме того, двигательная активность конечности плода (шевеления) способствует своеобразному отжиманию крови из капилляров плаценты. Поэтому любые внутриутробные шевеления, которые бывают особенно интенсивными при

развитии гипоксических состояний, улучшают плацентарное кровообращение[151].

Сосуды пуповины окружены толстым слоем упругой студенистой субстанции (вартонов студень). Явными причинами антенатальной гибели плода могут являться истинные тугие узлы пуповины. Это вещество отличается высокой гидрофильностью и способностью к нарастающему отеку при любых функциональных затруднениях [151].

Нарушение пуповинного кровообращения может быть обусловлено механическими (сдавление, разрывы), инфекционными (воспаление, тромбоз сосудов) или диспластическими факторами (варикозные изменения, аневризма вены, артерио-венозные мальформации), что представляет угрозу для жизни плодов и новорожденных и может быть причиной нарушения фетоплацентарного кровообращения [151].

Обвитие пуповины, истинные узлы и выпадения составляют от 5 до 18 % всех причин антенатальной асфиксии плода, наиболее доказательным является шейное обвитие пуповины. У погибших плодов чаще, чем в общей популяции выявляются такие аномалии пуповины как единственная артерия, так при одноплодной беременности 3,1 % при 0,5 % в общей популяции; оболочечное и краевое прикрепление встречается в 3–4 раза чаще.

Признанными инфекционными причинами гибели плодов в ранние сроки беременности являются: сифилис, токсоплазмоз, листериозная инфекция, генинатальный микоплазмоз, хламидиоз, стрептококки группы В, вирус иммунодефицита человека и другие. Известно, что инфицирование плода происходит восходящим, гематогенным, нисходящим и контактным путями, частота которых различна при разных заболеваниях. Наибольшее значение имеет гематогенный (трансплацентарный) путь инфицирования.

В зависимости от путей инфицирования морфологические изменения появляются в определенных органах и системах.

Вероятность восходящего пути инфицирования по мере увеличения срока беременности нарастает, что связано чаще всего с истмико-цервикальной

недостаточностью, нарушением влагалищного биоценоза, исходной патологией шейки матки. Характерной особенностью восходящей инфекции у беременных женщин является развитие у них экссудативных форм воспалительной реакции (серозная, гнойная, фибринозная).

Внутриутробные инфекции сами по себе ведут к летальному исходу плодов и новорожденных. Наряду с этим внутриутробные инфекции резко снижают компенсаторно-приспособительные возможности плода и новорожденного и этим способствуют наступлению летального исхода от других причин. При внутриутробных инфекциях нередко наблюдают мертворождение, преждевременные роды, рождение маловесных и недоношенных детей, что приводит к развитию в период новорожденности и позднее новых инфекционных и неинфекционных заболеваний. Инфекционное поражение последа и развившаяся на его фоне плацентарная недостаточность формируют единый симптомокомплекс, характеризующийся угрозой прерывания беременности на всем ее протяжении, анемией, нарушением системы гемостаза в виде хронической формы ДВС-синдрома, тяжелым течением инфекций и другими видами патологии матери, плода и новорожденного.

Внутриутробный сепсис также является одной из важных причин антенатальной гибели плода, существенным признаком которого является гистологически верифицированная интерстициальная пневмония. Воспалительный процесс в плодовых оболочках может выявляться в 10–67 % всех случаев смерти плода, при этом он может быть связан с транспортом материнских лейкоцитов по направлению к мертвому плоду.

Собственно плодовый воспалительный ответ проявляется в стенках пупочных сосудов и сосудов хориальной пластины.

Обобщенные результаты структуры антенатальных потерь ряда исследований показали, что антенатальная гипоксия плода на фоне ХПН может достигать – 43 %, внутриутробные инфекции – 20 %, при многоплодной беременности – 15 %, диабетическая фетопатия – 17 %, ВПР – 5 %. Декомпенсированная форма ХПН как причина антенатальной гипоксии

возрастала до 47 % в III триместре беременности. Гистологически при этой форме выявляли гипоксические изменения ворсинчатого хориона, свидетельствующие о выраженной хронической маточно-плацентарной недостаточности. Выявлялись облитерация стволых артерий и артериол, диффузный фиброз стромы ворсин, образование внутрисосудистых септ и перегородок, многочисленных гиперхромных синцитиальных узлов [144, 45, 146].

Группа «необъяснимой» этиологии вместе с «неизвестной» может достигать 18 %. Идентификация причины антенатальной смерти плода может происходить в 20–90 % случаев.

В 2008 г. Республика Казахстан перешла на общепринятые критерии живорожденности, рекомендуемые ВОЗ [147] – отсчет перинатального периода начинается с 22 недели гестации и включает первые 7 суток после рождения.

В патологии новорожденных перинатального периода ведущим клиническим признаком является синдром дыхательных расстройств, который проявляется внезапным развитием дыхательной недостаточности и выраженной гипоксией новорожденных. Многие исследователи преимущественной морфологической основой дыхательных расстройств считают болезни легких невоспалительной природы, так называемые пневмопатии [148; 149; 150; 151], не исключая и такие заболевания, как внутриутробные инфекции и родовые травмы ЦНС в сочетании с пневмопатиями. Чем меньше срок гестации, тем выше частота случаев развития пневмопатий, которая может достигать до 60 % при сроке беременности 28 недель, в то время как при 37 неделях гестации и более – это составляет только 5 % [152; 153].

Известно, что патологические состояния новорожденных перинатального периода со смертельным исходом, как правило, развиваются под влиянием заболеваний матери, патологического течения беременности, острой и хронической плацентарной недостаточности, патологического течения родов [154; 155; 156].

У недоношенных детей при преждевременных родах при наличии у матери таких состояний, как гипоксия и гиперкапния нарушаются дыхательные движения

плода, что может обусловить дыхательные расстройства в перинатальном периоде [157; 158].

Отмечена прямая зависимость между состоянием системы мать-плацента-плод, недоношенностью новорожденных и незрелостью легких.

К пневмопатиям, или неинфекционным патологическим процессам в легких, приводящим к высокой смертности в перинатальном периоде, большинство авторов относят ателектазы, гиалиновые мембраны, отечно-гемморагический синдром, массивные кровоизлияния в легкие, массивную аспирацию околоплодных вод [159; 160; 161; 162; 163].

У новорожденных перинатального периода преимущественными формами пневмопатий являются ателектазы, гиалиновые мембраны (ГМ).

ГМ легких считают одним из основных заболеваний, обуславливающих смерть недоношенных новорожденных детей в перинатальном периоде, умирающих преимущественно в первые 2–3 дня после рождения. В СНГ частота диагностированных ГМ достигает до 43 % [164; 165; 166].

Основой ГМ является белок фибрин, в них также содержится высокое количество тирозин-а₁-антитрипсина и С3-компонента комплемента. Появление фибрина в альвеолах обусловлено плазморрагией при повреждении эндотелия капилляров и альвеолярного эпителия в аэро-гематическом барьере при состоянии гипоксемии [167; 168; 169].

Ателектазы легких являются частым патологическим процессом в легких, возникающим в основном у недоношенных новорожденных детей, вследствие нерасправления легочной паренхимы. При ателектазах имеет место спадание и безвоздушность части или целого легкого [170]. У умерших новорожденных с расстройствами дыхания первичные ателектазы диагностируются при жизни в 50 % случаев.

Если при первичном ателектазе в легких сохраняется после рождения фетальное состояние (нерасправление) после 48 часов жизни, то при вторичном он возникает через несколько часов после клинически подтвержденного расправления респираторной паренхимы [171; 172].

Перинатальные потери при ателектазах обусловлены развитием гипоксии, асфиксии, легочной недостаточности.

Известно, что ведущим звеном в патогенезе пневмопатий вообще и, в частности ателектазов, является дефицит сурфактанта, синтезируемого альвеолоцитами 2-го типа и бескаемчатыми эпителиоцитами респираторных бронхиол. В легких плода незрелые предшественники этих клеток появляются лишь на 20–24 неделе гестации.

Недостаток сурфактанта у недоношенных новорожденных перинатального периода обуславливает низкое поверхностное натяжение альвеол, ателектазы и гиповентиляцию легких [173; 174; 175; 176; 177; 178; 179].

Выявлено, что факторами риска для развития ателектазов и других форм пневмопатий являются заболевания и состояния, сопровождаемые дефицитом сурфактанта в легких новорожденного ребенка. К таким факторам относятся недоношенность, морфологическая незрелость, хроническая внутриутробная гипоксия, соматические заболевания матери, операция кесарево сечение [180; 181; 182; 183; 184]. Перинатальная смертность при ателектазах включает также их осложнение вследствие присоединения воспалительных процессов в легких новорожденных детей.

В настоящее время одной из важных проблем в перинатологии является задержка внутриутробного развития плода и новорожденного. ЗВУР представляет собой синдром, который появляется во внутриутробном периоде и характеризуется замедлением, остановкой или отрицательной динамикой размеров плода и проявляется у новорожденного снижением массы тела (как интегрального показателя размеров плода) по сравнению с должнствующей для гестационного возраста (т.е. срока беременности, при котором ребенок родился).

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) – одна из универсальных реакций плода в ответ на неблагополучие в периоде внутриутробного развития, связанное с факторами риска у матери, патологией плаценты или патологией самого плода:

- конституциональные особенности, связанные с низкорослостью;

- возраст старше 40 лет;
- неблагоприятные социальные условия (белково-калорийное голодание, отсутствие перинатальной помощи, неполная семья, постоянная работа во время беременности и др.);
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (предшествующее бесплодие, мертворождения, неразвивающаяся беременность, ЗВУР плода).

Среди этих факторов важную роль играют гестозы, хроническая фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия. Существенную роль среди материнских факторов отводят заболеваниям в период беременности, при которых развивается гипертензия и сосудистые нарушения (гипертоническая болезнь, патология почек, диабет классов D, E, F, R); нарушается поступление или всасывание питательных веществ (хронические этероколиты, панкреатит).

В развитии ЗВУР участвуют в этиопатогенезе плацентарные факторы и факторы плода. К плацентарным фактором наиболее часто относятся:

- вторичные нарушения структуры и функции плаценты под влиянием заболеваний матери или связанные с многоплодной беременностью;
- пороки развития плаценты и пуповины: гипоплазия плаценты, одиночная пупочная артерия, оболочечное прикрепление пуповины, ангиомы;
- опухоли плаценты;
- генетически «маленький» ребенок;
- хромосомные болезни плода. Трисомии 13, 18 почти всегда сопровождаются значительной задержкой роста и развития плода.

По данным, полученным на популяции новорожденных в Москве, частота детей с ЗВУР составляет 67,4 на 1 000 детей, родившихся живыми в срок, и 179,5 на 1 000 детей, родившихся живыми преждевременно. По данным литературы, в европейских экономически развитых странах (Швеция, Англия) новорожденные с ЗВУР составляют в общей популяции новорожденных 2–3 %. Отмечена четкая корреляция между частотой новорожденных с низкой массой тела при рождении (меньше 2 500 г) и наличием ЗВУР. В экономически развитых странах, где новорожденные с низкой массой тела составляют 3–10 %, ЗВУР

наблюдает у 30–40 % таких детей, в то время как в развивающихся странах с более высокой частотой детей с низкой массой тела (10–40 %) процент новорожденных с ЗВУР среди них составляет 40–70 [185; 186; 188; 189; 190].

Для мертворожденных недоношенных с ЗВУР составляет 62,8 %, а среди умерших в перинатальном периоде – 41,9 %.

1.3 Патоморфология невоспалительных заболеваний легких у новорожденных детей

К этому виду заболеваний перинатального периода относятся первичные ателектазы, гиалиновые мембраны легких, отечно-геморрагический синдром, массивные кровоизлияния в легких и массивная аспирация околоплодных вод. Из этих нозологических форм преимущественно развиваются первичные ателектазы и ГМ.

При ГМ в легких определяются на внутренней поверхности альвеол, альвеолярных ходов и респираторных бронхиол отложения однородного или глыбчатого вещества, подобного гиалину [191].

ГМ появляются сразу или вскоре после рождения, как правило, у недоношенных новорожденных. В клинической картине при ГМ преобладает прогрессирующая дыхательная недостаточность. Появлению ГМ обычно предшествует наличие ателектазов, к которым затем присоединяются ГМ. При микроскопическом исследовании выявляются эозинофильные, гиалиноподобные массы, имеющие чаще всего форму колец или лент, которые прилежат к внутренней поверхности стенок респираторных отделов легких. В патоморфогенезе болезни гиалиновых мембран (БГМ) важное значение имеет незрелость органов дыхания при недоношенной беременности, а также незрелость важнейших систем – сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной [192; 193].

В участках расположения ГМ подлежащий альвеолярный эпителий некротизируется и остатки некротизированных альвеолоцитов, а также белки плазмы крови участвуют в формировании ГМ. Толщина ГМ может достигать

несколько десятков микрон. Окрашиваются в розовый цвет эозином, азаном по Маллори. Гистохимически в ГМ выявляются мукопротеины, нейтральные мукополисахариды, в небольшом количестве – дезоксирибонуклеопротеиды [194]. Выявлены варианты формы ГМ в зависимости от срока их развития – через 2–3 часа – лентовидные, спустя 6 часов и более – кольцевидные и комковатые, через 24–72 часа – фрагментированные [195].

Гиалиновые мембраны не всегда являются причиной развития СДР при незначительном их содержании в легких. В таких случаях причиной тяжелых дыхательных расстройств являются распространенные первичные ателектазы, отек легких, массивные кровоизлияния в легочной паренхиме.

При первичных ателектазах у новорожденных детей микроскопически в паренхиме легких преобладают участки нерасправления и очаги дистелектазов. Нерасправление легких после рождения носит название первичных ателектазов. К ним не относятся ателектазы, развивающиеся у детей, дышавших хотя бы в течение небольшого отрезка времени [196; 197]. Первичный ателектаз, в подавляющем большинстве случаев, возникает у недоношенных и глубоконедоношенных новорожденных. Однако, при асфиксии у доношенных новорожденных первичные ателектазы (ПА) развиваются при нарушениях центральной регуляции дыхания, например, при асфиксии плода [198]. Причиной развития первичного ателектаза у глубоконедоношенных детей могут быть ante- и интранатальные кровоизлияния в головной или спинной мозг.

Другими причинами развития ПА являются различные виды аспирации околоплодных вод, мекония и др.

Показано, что при ателектазе легких у недоношенных новорожденных имеется частичное расправление легочной ткани, сочетающееся с реакцией сосудистой системы в виде повышенного кровенаполнения, кровоизлияний в ткань легкого, отеком и аспирацией, возможным развитием асептического альвеолита, и присутствием ГМ [199; 200].

Одной из тяжелых форм пневмопатий является отечно-геморрагический синдром, развитие которого связывают с патологической гидратацией всего

организма новорожденного ребенка, патогенетически связанного с внутриутробной гипоксией и нарушением метаболизма [201]. Патоморфологически синдром характеризуется наличием в легких отека и множественных кровоизлияний как внутриальвеолярных, так и в строме легких.

Таким образом, необходима морфологическая и клиническая оценка случаев плодовых и перинатальных потерь с идентификацией лежащих в основе причин смерти и информации, значимой для благоприятного исхода последующих беременностей, что и обусловило наш анализ, клинические и морфологические исследования в экологически неблагоприятном регионе Приаралья, поскольку проблема антенатальных и перинатальных потерь остается актуальной в акушерской и патологоанатомической практике, представляет большую социальную значимость и не решена до настоящего времени.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Нами проведён ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного, историй развития новорожденных и протоколов патологоанатомического исследования 162-х мертворожденных, недоношенных и доношенных новорожденных детей Кызылординской области и г. Кызылорды за 2003–2008 гг., из них 117 – новорожденные (недоношенные – 98, доношенные новорожденные – 19), мертворожденные плоды – 45.

Патоморфологическому исследованию подверглись легкие 41 мертворожденного плода (100 %), 40 умерших новорожденных перинатального периода (100 %), а также 20 плацент женщин, постоянно проживающих в регионе Приаралья (100 %).

Для определения химического состава был использован аутопсийный материал легких и плацент в 2-х группах: 1-ю группу составили 9 мертворожденных плодов, 2-ю группу – 9 умерших новорожденных Приаральского региона Казахстана.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Морфологические методы исследования легких и плаценты

Забор аутопсийного материала легких и его клинико-морфологический анализ основывался на методических рекомендациях «Вскрытие плодов и умерших новорожденных в перинатальном периоде» [295], «Принципы составления патологоанатомического диагноза в педиатрической практике», «Особенности патологоанатомического исследования маловесных детей и постановки патологоанатомического диагноза» [36].

Исследование плаценты проводили по алгоритму [142; 144]:

- 1) макроскопическое описание и взвешивание плаценты;
- 2) для гистологического исследования брали образцы из разных участков плацентарного диска через всю его толщу: кусочки из центральной части, парацентральной, центральной части диска.

При морфологическом исследовании плацент использовали классификацию плацентарной недостаточности, предложенную М. В. Федоровой и Е. П. Калашниковой (1986) с выделением первичной и вторичной плацентарной недостаточности.

Для гистологического и гистохимического исследований кусочки легких брали из всех долей ($1,0 \times 1,0$ см).

Образцы легких и плацент фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина и жидкости Карнуа с последующей классической проводкой и заливкой в парафин. Гистологические срезы толщиной 7–9 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону для выявления состояния коллагеновых волокон, для эластических волокон применяли окраску по Маллори, фибрин выявляли по Шуенинову, выборочно проводили окраску по Гейденгайну, мукоидное набухание выявляли толуидиновым синим.

2.2.2 Ядерно-физические методы

Исследование химического состава было проведено в Институте ядерной физики Комитета по атомной энергии Республики Казахстан, г. Алматы (директор – Тлеушов А. Ж.), в аналитическом отделе (заведующий – Горлачев И. Д.).

Метод Резерфордского обратного рассеяния (RBS) и рентгеновской флуоресценции с протонным возбуждением (PIXE) и индукционно-связанной плазмы с масс-сепарацией (ИСП МС)

Исследование микроэлементного состава срезов легочной ткани проводилось на анализе образцов с использованием пучковых методов. Для этой цели применялись методы рентгеновского анализа с протонным возбуждением

(PIXE), Резерфордовского обратного рассеяния (RBS) и индукционно-связанной плазмы с масс-сепарацией (ИПС МС).

Для проведения данных методик, отбирался аутопсийный материал легких мертворожденных, новорожденных детей и плацент женщин, постоянно проживающих в Приаральском регионе. Из свежего материала легких и плаценты вырезались кусочки размерами $20 \times 20 \times 10$ мм. Согласно этой методике, кусочки тканей, помещали в 3,5 % раствор глицерина. Флакон закрывали резиновой пробкой, закатывали алюминиевым колпаком и оставляли на хранение при температуре минус 10°C . По окончании хранения флакон разгерметизировался, ткань легкого и плаценты промывали в небольшом количестве дистиллированной воды, тщательно просушивали на промокательной бумаге.

Метод Резерфордовского обратного рассеяния (RBS)

При подготовке образцов для анализа на ускоренных пучках заряженных частиц кусочки тканей фиксировали на блоках в парах жидкого азота в течение 60 секунд и с помощью микротомного ножа изготавливались срезы толщиной ≈ 200 мкм. Срезы промывались бидистиллированной водой и крепились на алюминиевых рамках размером $1,5 \text{ см} \times 1,5 \text{ см}$ квадратной формы с отверстием посередине. Материал помещался в пластмассовые контейнеры с герметичной крышкой и доставлялся в исследовательскую лабораторию, где он высушивался в вакуумной камере. Для каждого образца легкого изготавливалось 8–9 срезов.

Для регистрации обратно рассеянных частиц RBS анализа применялся поверхностно-барьерный детектор с разрешением 15 кэВ, расположенный под углом 150° . Усиление, преобразование аналогового сигнала в цифровой код и накопление спектрометрической информации осуществлялось тем же спектрометрическим оборудованием, как и при анализе методом PIXE.

Метод рентгеновской флуоресценции с протонным возбуждением (PIXE)

Для количественного анализа методом PIXE готовились 2 стандартных раствора с известным содержанием растворенных элементов (Al, S, Cl, Ca, Fe,

Zn). По 10 мкл каждого из растворов наносилось на стекло с углеродной подложкой и высушивали в вакуумной камере. При этом абсолютное содержание растворенных элементов измерялось за счет уменьшения содержания стандартных летучих органических соединений. Однако, относительное содержание этих элементов оставалось неизменным. Полученные таким образом образцы анализировались при тех же режимах ускорителя и параметрах спектрометрической аппаратуры, что и образцы срезов тканей легких и плаценты.

Для исследования срезов легких и плаценты методом PIXE, использовался протонный пучок с энергией 1,5 МэВ. Регистрация вторичных рентгеновских квантов осуществлялась Si (Li) детектором с разрешением 145 эВ, расположенным под углом 145° к пучку. Для усиления и преобразования в цифровой код аналогового сигнала использовались соответственно усилитель – ORTEK 571 и анализатор – CANBERRA 8701 (до 8 000 каналов). Анализатор через интерфейсную карту соединялся с компьютером, где производилась предварительная обработка и сохранение спектрометрической информации.

Метод индукционно-связанной плазмы с масс-сепарацией (ICPMS)

Для анализа легочной и плацентарной ткани методом ICPMS, отобранные кусочки делились с помощью медицинского скальпеля на мелкие фракции, из которых отбиралась навеска массой около 0,5 грамма. Обработка полученного материала проводилась по стандартной методике автоклавного разложения, которая основана на минерализации органической основы пробы кислотами и их парами в герметично замкнутом объеме автоклава при воздействии температуры и давления. Минерализация проб завершается при этом получением растворов-минерализаторов для дальнейшего анализа.

При исследовании легочной и плацентарной ткани методом ICPMS для проверки точности количественного анализа были подготовлены внутрилабораторные стандарты жидких образцов с известным содержанием микроэлементов, макроэлементов, тяжелых металлов и в состав анализируемой партии образцов входило по две пробы одного и того же образца легочной и

плацентарной ткани (ссылка).

Таким образом, для определения химических элементов в тканях легких плодов, новорожденных детей и плацент женщин из Приаральского региона были применены ядерно-физические методы, чувствительность которых колеблется от десятых долей до единиц $\mu\text{г}$ (микрограмм на грамм), в зависимости от номера определяемого элемента в периодической системе.

Статистический метод

Достоверность различий величин в сопряженных группах оценивали по критерию Вилкоксона (Z).

ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ перинатальных потерь в регионе Приаралья за период 2003–2008 гг.

Ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного, историй развития новорожденных и протоколов патологоанатомического исследования 162-х мертворожденных, недоношенных и доношенных новорожденных детей Кызылординской области и г. Кызылорды за 2003–2008 гг., а также годовых отчетов областного департамента здравоохранения Кызылординской области выявил повышение показателя перинатальной смертности по Кызылординской области (КЗО) и г. Кызылорда за период 2003–2008 гг.

Однако с ростом рождаемости возросли и антенатальные потери (мертворождения). Для более детального анализа мертворождаемости нами проанализированы отчеты областного департамента здравоохранения за 2003–2008 годы в сравнении с аналогичным показателем по областям Республики Казахстана.

Мертворождаемость в КЗО и г. Кызылорде в 2003 г. составила 6,19 % и 6,05 % соответственно, в 2004 г. в КЗО – 6,20 % и в г. Кызылорде – 8,08 % соответственно, в 2005 г. в КЗО и г. Кызылорде – 6,67 % и 6,15 % соответственно, в 2006 г. – 5,76 % и 5,65 %, в 2007 г. отмечено снижение – 4,56 % и 3,59 % и в 2008 г. – увеличение 7,90 % и 8,56 % (рисунок 1).

Таким образом, одновременно с ростом рождаемости, возрастала и мертворождаемость: так отмечен ее рост в 1,4 раза в 2008 году (год сравнения) по отношению к 2005 году в г. Кызылорде и КЗО.

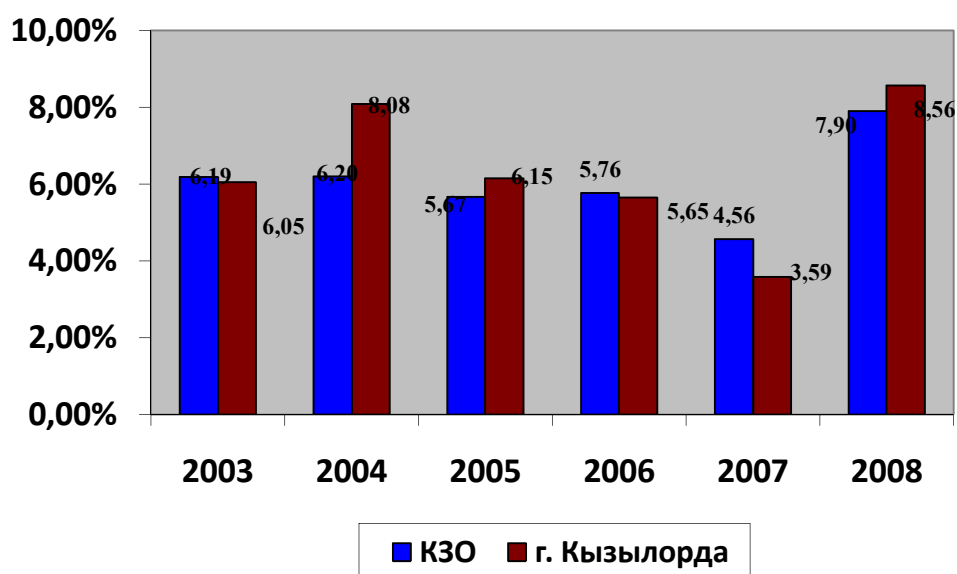


Рисунок 1 – Показатели мертворождаемости в Приаралье (КЗО и г. Кызылорда) в 2003–2008 гг. (%)

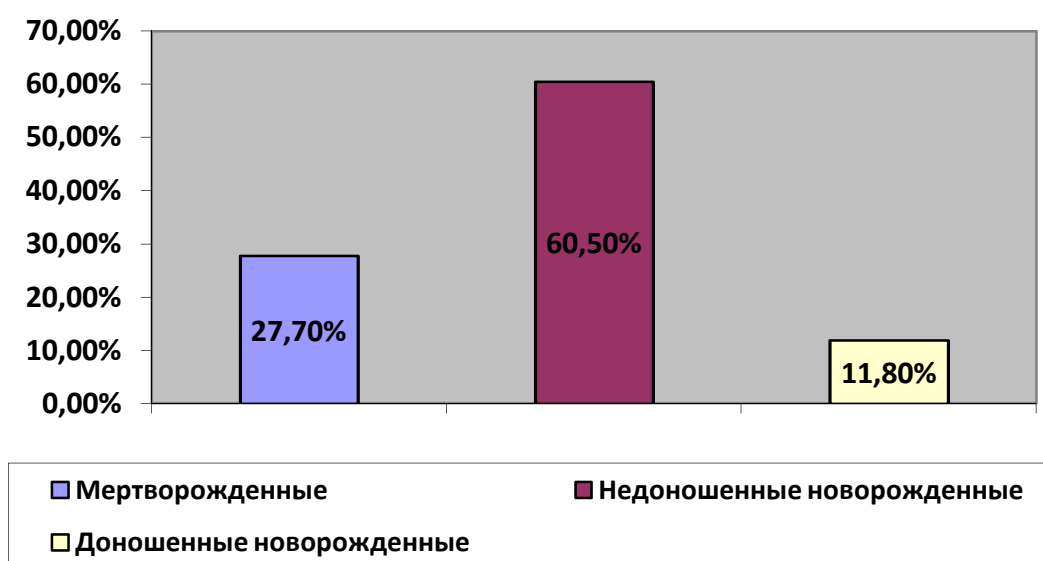


Рисунок 2 – Перинатальные потери плодов и новорожденных детей за 2003–2008 гг. (%)

Мертворожденные в 80 % наблюдений (из 45 случаев) были недоношенными, при сроке гестации 22–27 недель они составили 75,5 %, при 28–31 неделе – 6,6 %, при 32–34 неделях – 4,4 %, при 35–37 неделях – 4,7 %, при

38–40 неделях – 8,8 %, из 8 доношенных – 2 мертворожденных имели массу 4 600 и 4 800 г, 15 мертворожденных из 45 исследованных имели массу от 1 000 до 2 000 г., и остальные имели экстремально низкую массу тела от 500,0 до 999,0 г. 40 % недоношенных мертворожденных не соответствовали сроку гестации. При анализе соответствия массы тела мертворожденных сроку гестации применяли «Основные параметры физического развития при рождении в зависимости от гестационного возраста» [84; 85].

60,0 % матерей мертворожденных были в возрасте от 20 до 29 лет, в возрасте 30–39 лет – 22,3 %, рожениц до 19 лет было 8,8 %, и 8,9 % были в возрасте старше 40 лет. Следовательно, основной контингент матерей мертворожденных был в оптимальном для деторождения возрасте.

Мертворожденные от первой беременности и родов составили 58,8 %, повторной беременности и родов – 41,2 %, среди повторнородящих были мертворожденные от четвертых, пятых и более родов. У таких женщин имелся отягощенный акушерский анамнез с наличием аборт в 22,8 %, самопроизвольных выкидышей в 15,3 % и мертворождений в 5,2 %.

36,5 % беременных женщин впервые встали на учет по беременности после 12-й недели, 16,0 % – непосредственно перед родами и 47,5 % – вообще не наблюдались в женских консультациях во время данной беременности.

При анализе состояния здоровья беременных женщин были выявлены патологические состояния и заболевания: анемия – 80,6 %, хронический пиелонефрит – 81,3 %, носительство инфекции – 53,7 %, хронический гастрит – 38,3 %, сердечно-сосудистые заболевания – 14,9 % и эндокринная патология – 3,6 %.

Анализ течения беременностей при мертворождениях показал, что в 53,2 % случаев беременность осложнилась гестозом (преэклампсией), в том числе в 1-й половине беременности в 22,0 %, во 2-й – у 31,2 %. Поздний гестоз у женщин сочетался с разнообразной акушерской и соматической патологией. Без осложнений беременность протекала лишь у 9,4 % матерей.

Течение родов осложнялось преждевременным излитием околоплодных вод

у 30,2 % рожениц с безводным периодом более 72 часов. Меконий в околоплодных водах и зловонные воды отмечались в 15,8 % случаев. В 50,8 % встречалась хроническая фетоплацентарная недостаточность, а в 5,1 % случаях беременность осложнилась центральным предлежанием плаценты, многоводие отмечено в 43,7 %, маловодие – 17,8 %, кесарево сечение – 26,6 %.

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ медицинских карт, историй родов и карт патологоанатомического исследования показал, что в исследованные годы в регионе Приаралья имелась тенденция к росту рождаемости, но, в то же время, она сопровождалась ростом мертворождений. Из общего числа недоношенных мертворожденных 75,5 % составили недоношенные мертворожденные со сроком гестации 22–27 недель. У беременных женщин выявлены в высоком проценте случаев: соматическая патология, осложнения течения беременности и родов, высокий процент операции кесарево сечение.

Для сравнения были проанализированы показатели мертворождаемости в различных областях Республики Казахстан (рисунок 3).

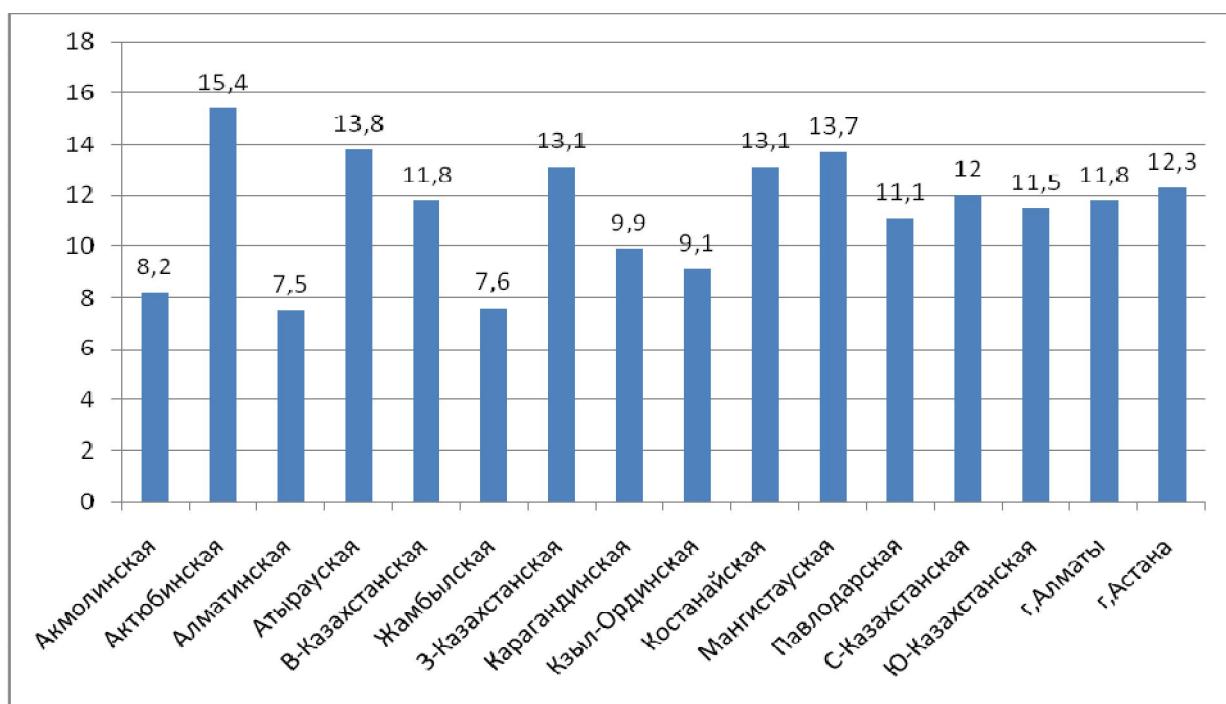


Рисунок 3 – Показатель мертворождаемости на 1 000 живорожденных (%) в разрезе регионов за 6 лет с 2003 по 2008 г.

Как видно на диаграмме, Кзылординская область занимает одно из ведущих мест по мертворождаемости.

3.2 Структурные изменения последов

Для уточнения причин мертворождений и смерти новорожденных детей перинатального периода, патоморфологическому исследованию были подвергнуты плаценты соответствующих женщин постоянно проживающих в Приаральском регионе.

В наших наблюдениях в 100 % имелась вторичная плацентарная недостаточность, которая развивается после 16 недель беременности. В плацентах женщин при мертворождениях выявлялась морфология острой плацентарной недостаточности (отслойка плаценты) и декомпенсированной формы ХПН в 50 % случаев.

При ХПН у матерей, чьи новорожденные дети умерли в перинатальном периоде с клиническими признаками синдрома дыхательных расстройств, были выявлены морфологические проявления субкомпенсированной и декомпенсированной ХПН.

При субкомпенсированной форме были выявлены варианты патологической незрелости с преобладанием варианта промежуточных дифференцированных ворсин (рисунок 4), диссоциированного созревания котиледонов, а при декомпенсированной форме ХПН микроскопически обнаруживались ранние варианты патологической незрелости ворсин – промежуточные незрелые ворсины или преобладали хаотичные склерозированные ворсины (рисунки 5, 6).

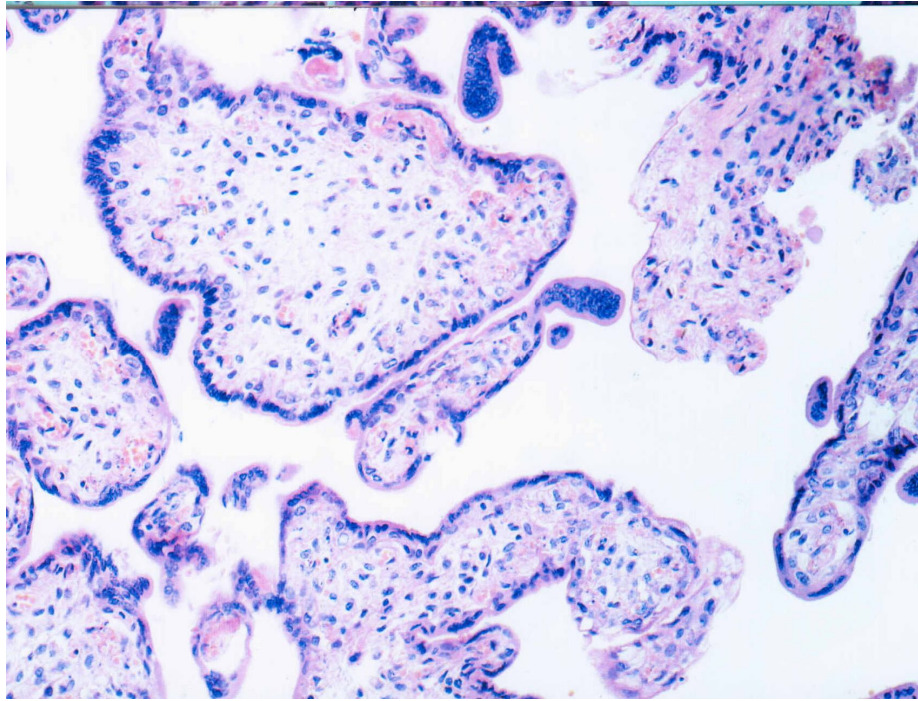


Рисунок 4 – Промежуточные дифференцированные ворсины.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

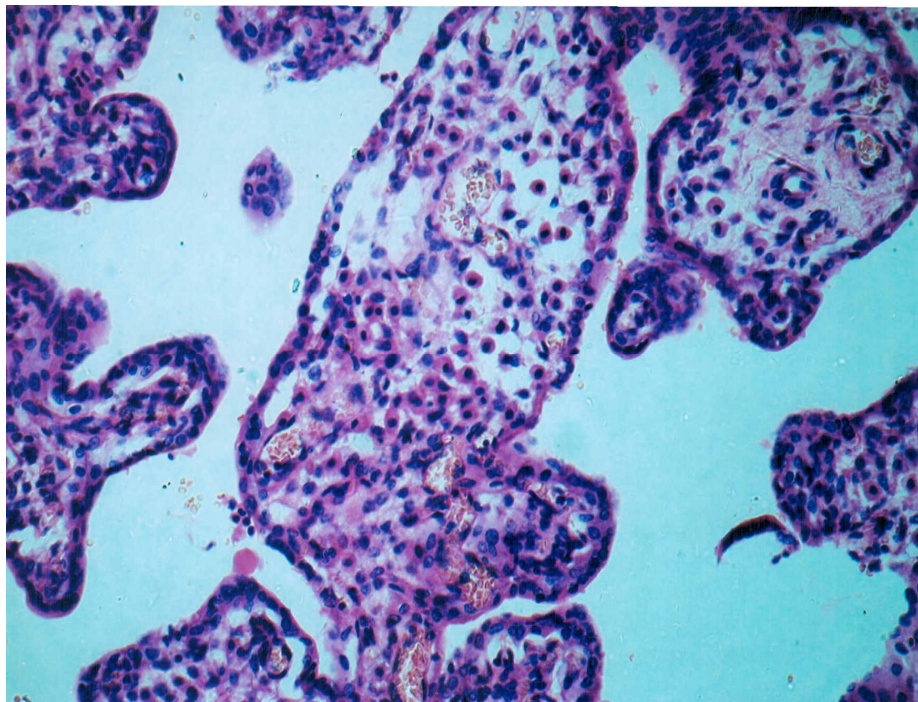


Рисунок 5 – Промежуточные незрелые ворсины. Окраска гематоксилином
и эозином. Ув. $\times 200$

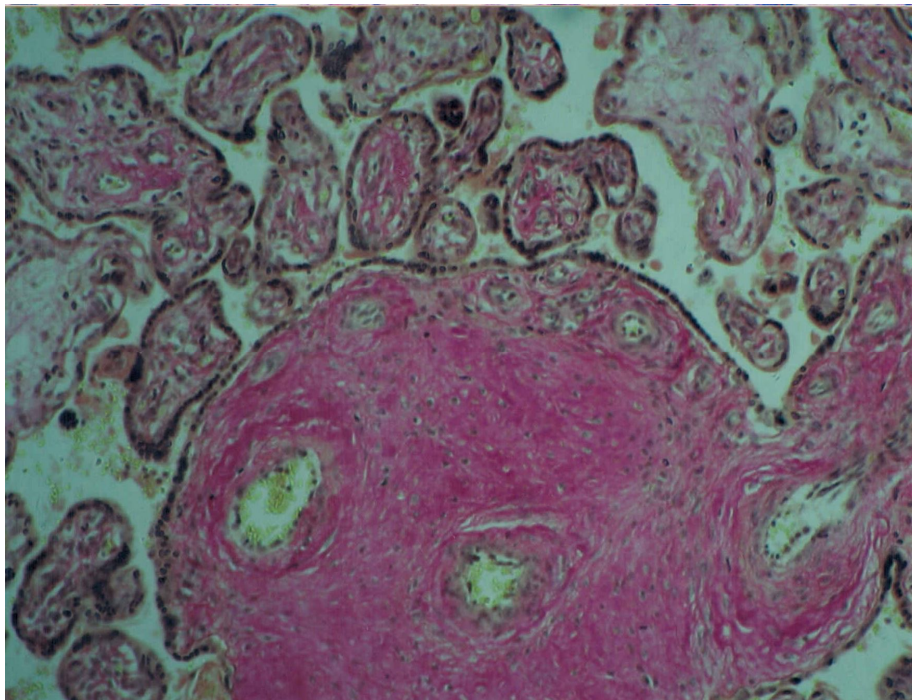


Рисунок 6 – Склероз ворсин. Окраска по Ван Гизон. Ув. $\times 200$

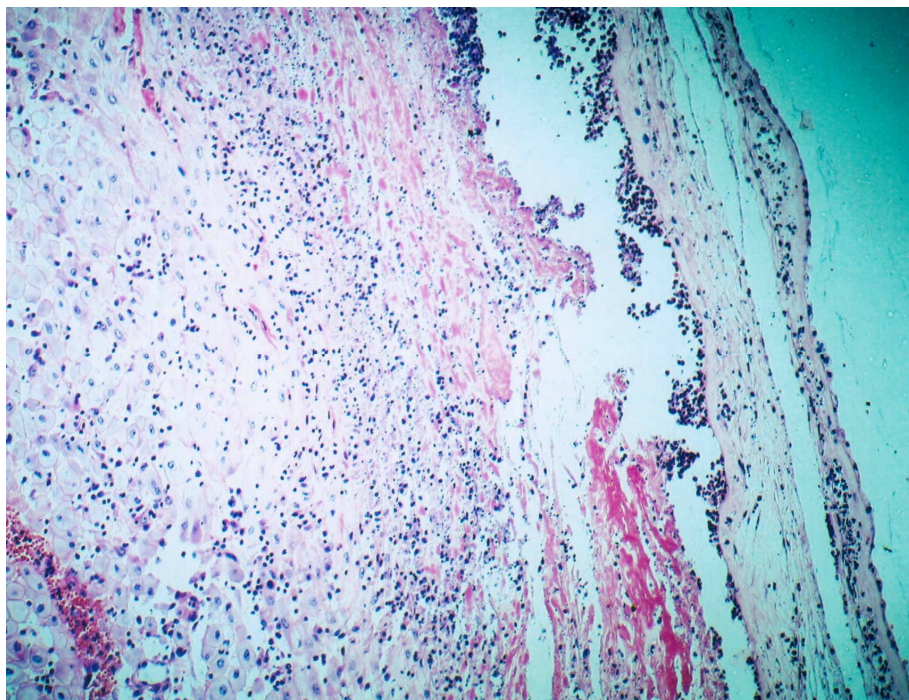


Рисунок 7 – Диффузный гнойный мембранит.
Окраска гематоксилином иэозином. Ув. $\times 200$

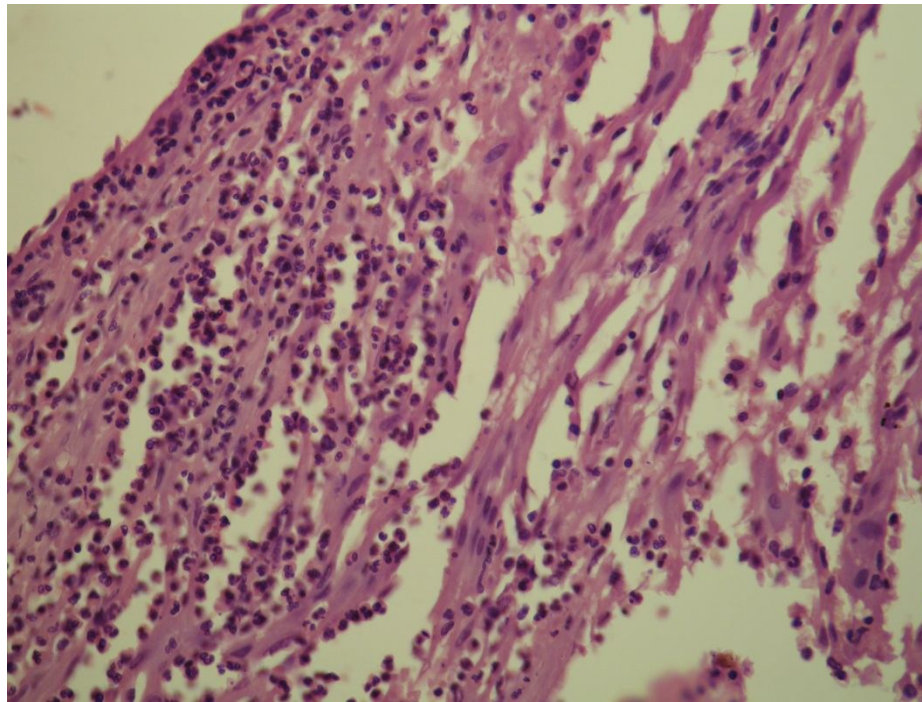


Рисунок 8 – Гнойный базальный децидуит.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

Кроме ХПН, в некоторых наблюдениях, преимущественно мертворождений, обнаруживались воспалительные процессы в плаценте в форме децидуита и мембранита (рисунок 7, 8).

Таким образом, острая плацентарная недостаточность (отслойка плаценты) (50 %); хроническая плацентарная недостаточность (50 %) в форме патологической незрелости ворсин (вариант промежуточных дифференцированных ворсин, диссоциированного созревания котиледонов, склерозированных ворсин).

3.3 Перинатальная смертность и нозологическая структура летальности новорожденных

В 2003 г. перинатальная смертность в КЗО и г. Кызылорде составила 16,2 % и 20,6 % соответственно, в 2004 г. – 16,2 % и 24,0 %, в 2005 году – 15,1 % и 15,6 %, а в 2006 г. – 18,1 % и 17,0 %, в 2007 г. – 12,3 % и 9,5 % и в 2008 г. – 20,8 % и 18,9 % (рисунок 9).

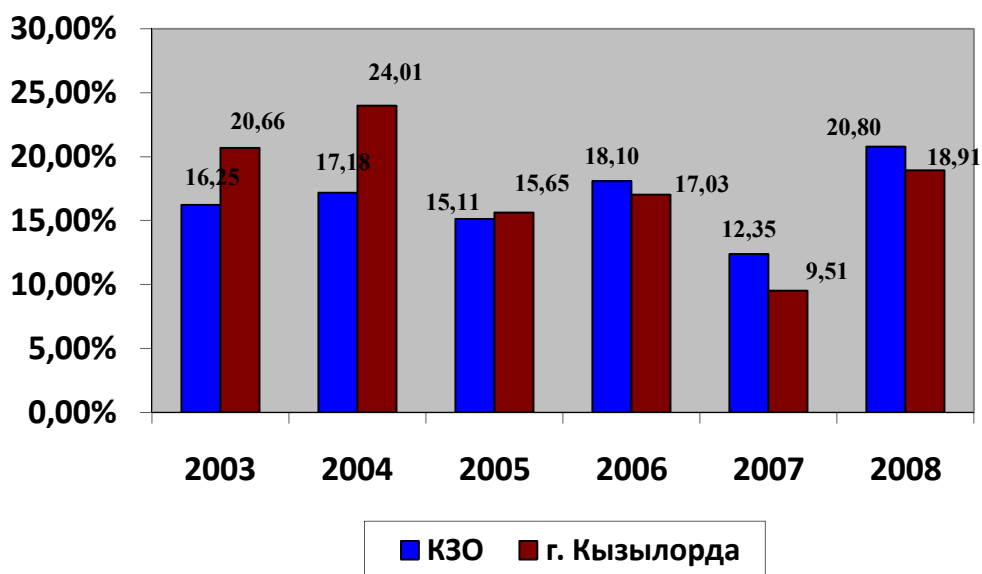


Рисунок 9 – Показатели перинатальной смертности в Приаралье. (КЗО и г. Кызылорда) в 2003–2008 гг. (%)

Таким образом, перинатальная смертность в КЗО и г. Кызылорда была более высокой в 2003 и 2004 гг. в сравнении с 2005 годом, значительно снизилась в 2007 г. и в 2008 г. увеличилась на 80 % в сравнении с 2005 г.

Для сравнения были проанализированы показатели перинатальной смертности в различных областях Республики Казахстан (рисунок 10).

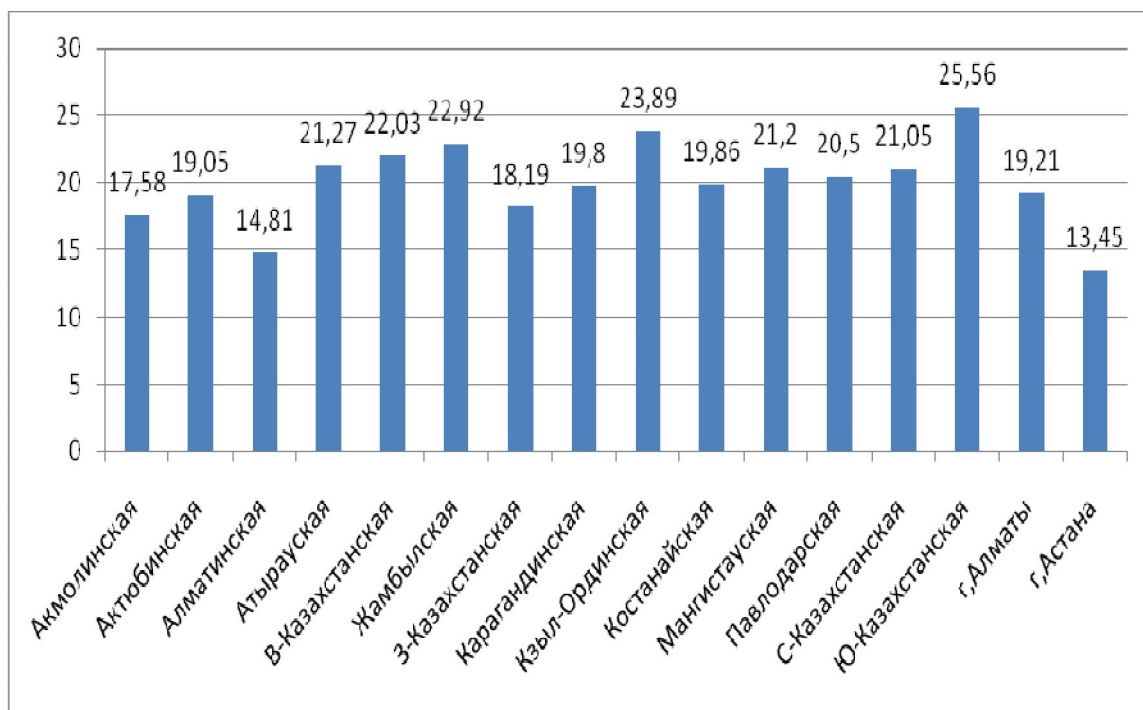


Рисунок 10 – Показатели перинатальной смертности на 1 000 живорожденных в разрезе регионов за 6 лет с 2003 по 2008 г.

Перинатальная смертность в Кызылординской области остается в целом значительной, занимая второе место по Республике Казахстан.

Соответственно сроку гестации из 117 детей недоношенными были 98 (83,76 %). По срокам гестации они были распределены следующим образом: 35–37 недель – 14,3 %, 32–34 недели – 36,7 %, 28–31 неделя – 29,6 %, 22–27 недель – 19,4 % (рисунок 11).

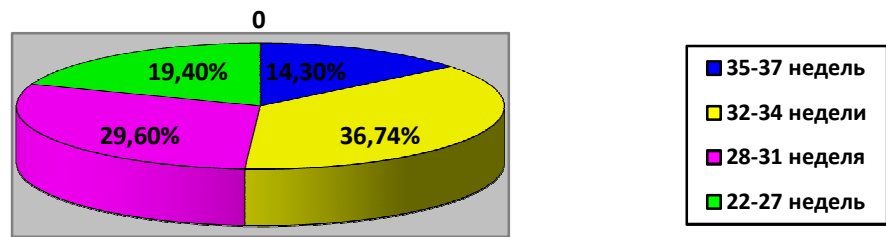


Рисунок 11 – Распределение недоношенных новорожденных соответственно срокам гестации

Доношенных новорожденных было 19 (16,2 %). Масса тела доношенных новорожденных составила от 2 500,0 г. и более у 13 (в 68,4 %), более 4 500,0 г. имели 2 детей (10,5 %), и менее 2 000,0 грамм – 4 (21,1 %). Из них не соответствовали сроку гестации 4 новорожденных, масса которых (2 000,0–2 400,0 г.) не соответствовала сроку гестации 38–40 недель, что свидетельствовало о наличии ЗВУР 21 % случаев.

Масса тела при рождении у 29,1 % недоношенных (из 98) новорожденных составила 2 500,0 г и более, 24,2 % – от 2 000,0 до 2 499,0 г, в 21,4 % – от 1 500,0 г до 1 999,0 г, 16,0 % – от 1 000,0 до 1 499,0 г, 9,3 % – ниже 999,0 г. У 40,1 % недоношенных новорожденных была выявлена задержка внутриутробного развития. Из них 11,3 % недоношенных новорожденных при сроке гестации 35–37 недель имели массу тела от 1 900,0 до 2 200,0 г, 8,8 % – при гестации 32–34 недели имели массу тела 1 600,0 – 1 900,0 г, 7,2 % – при гестации 28–31 неделя имели массу 1 000,0–1 500,0 г.

Анализ возрастного состава рожениц показал, что 58,4 % матерей недоношенных новорожденных были в возрасте от 20 до 29 лет. Женщины в возрасте 30–39 лет составили 28,6 %, до 19 лет – 11,2 % и наименьший процент приходился на матерей старшего репродуктивного возраста – 40–49 лет (1,8 %). Проведен комплексный акушерский анализ, а также анализ состояния здоровья

матерей и течения родов при новорожденности (таблица 1).

Таблица 1 – Состояние здоровья, акушерский анамнез и течение беременности и родов у матерей новорожденных детей (в %)

Патология беременных	Процентный состав
Соматические заболевания у матерей	
Анемия	75,9 ± 7,3
Хронический пиелонефрит	76,5 ± 7,4
Носительство инфекции	33,9 ± 3,3
Эндокринная патология	5,8 ± 5,6
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матерей	
Аборты	22,8
Выкидыши	15,2
Мертворождения в анамнезе	5,6
Осложнения беременности	
Гестозы	41,9
Угроза прерывания беременности	45,6
Многоводие	32,7
Осложнения в родах	
Быстрые, стремительные роды	28,9
Преждевременное излитие околоплодных вод	30,2
Кесарево сечение	6,7

Как видно из таблицы 1, беременность протекала на фоне анемии в 75,9 ± 7,3 %, хронического пиелонефрита в 76,5 ± 7,4 %, носительства цитомегаловирусной и других инфекций в 33,9 ± 3,3 % и эндокринной патологии (сахарный диабет, гипотиреоз и другие) в 5,8 ± 5,6 %.

Отягощенный акушерский и гинекологический анамнез встречался у 51,5 % женщин: аборты в 22,8 %, самопроизвольный выкидыш в 15,2 %, мертворождения в анамнезе в 5,6 %.

В 41,9 % случаев беременность осложнилась гестозом (преэклампсия). Угроза прерывания беременности встречалась в 45,6 % случаев, многоводие в

32,7 % случаев. Без осложнений беременность протекала лишь у 11,4 % матерей.

Стремительные и быстрые роды наблюдались у 28,9 % рожениц. Течение родов осложнялось преждевременным излитием околоплодных вод у 30,2 % рожениц, безводный период более 72 часов встречался в 18,5 % случаев. В 2,4 % случаях беременность осложнилась центральным предлежанием плаценты. Кесарево сечение произведено у 6,7 % женщин. Меконий в околоплодных водах и зловонные воды отмечались в 12,9 % случаев. В 40,9 % рожениц встречалась хроническая плацентарная недостаточность.

30,6 % беременных женщин впервые встали на учет по беременности после 12-й недели, 21,5 % – непосредственно перед родами и 47,9 % – не наблюдались во время данной беременности. Это обусловило позднее начало обследования беременных или его отсутствие и несвоевременность проведения профилактических и лечебных мероприятий по предупреждению перинатальной патологии.

В большинстве случаев – $38,80 \pm 3,3$ % дети родились от первой беременности, от первых родов, в $16,66 \pm 1,9$ % от четвертой беременности и четвертых родов, в $15,54 \pm 1,6$ % от третьей беременности и третьих родов, в $13,58 \pm 1,0$ % от второй беременности и вторых родов, в $8,02 \pm 0,9$ от второй беременности и первых родов, в $7,40 \pm 0,8$ от пятой беременности и четвертых родов.

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ показал, что в регионе Приаралья перинатальная смертность в исследованные годы имела тенденцию к росту. Факторами риска преждевременных родов являются: соматические заболевания рожениц, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (преждевременные роды, самопроизвольные выкидыши, медицинские аборт), осложнение беременности (угроза прерывания, поздние гестозы (преэклампсия), многоводие, маловодие).

При анализе первоначальных причин смерти новорожденных использовали МКБ X-го пересмотра.

Нозологическая структура заболеваний, приведших к смерти

новорожденных, представлена следующими формами (таблица 2).

Таблица 2 – Нозологическая структура летальности новорожденных перинатального периода

№	Нозологические формы	Количество детей, n	%
1	Респираторные нарушения – болезнь гиалиновых мембран (СДР), ателектаз легких, аспирационный синдром	61	62,24
2	Перинатальные поражения центральной нервной системы	11	11,22
3	Родовая травма	6	6,12
4	Внутриутробное инфицирование	4	4,08
5	Множественные врождённые пороки развития органов пищеварения	11	11,22
6	ГБН по резус-фактору	1	1,02
	Всего	98	100

Таким образом, основными первоначальными причинами смерти новорожденных в перинатальном периоде были: респираторные нарушения (P22-P28) (болезнь гиалиновых мембран, ателектаз легких, аспирационный синдром) в 62,24 %, перинатальное поражение центральной нервной системы (P008-P009) (церебральная ишемия I, II, III степени) выявлено у 11,22 %, родовая травма (P10-P15) головного мозга, внутрижелудочковые и субарахноидальные кровоизлияния обнаружены у 6,12 %. Множественные врождённые пороки развития выявлены у 11,22 %.

Респираторные нарушения (62,2 %), диагностированные в большинстве случаев в клинике как синдром дыхательных расстройств, включали расстройства акта дыхания.

В структуре причин смерти недоношенных новорожденных в 11,22 % клинически выявлено перинатальное поражение центральной нервной системы.

Врожденные пороки развития (ВПР) были представлены: множественные ВПР (атрезия пищевода с трахеально-пищеводным свищом, атрезия ануса и прямой кишки со свищом и без свища), ВПР дыхательной системы (гипоплазия и аплазия легких), ВПР сердца и сосудов (дефекты межпредсердной перегородки, дефекты межжелудочковой перегородки, общий артериальный ствол), ВПР мочевыделительной системы (агнезия и гипоплазия почек, дисплазия почек, гидронефроз), ВПР центральной и периферической нервной системы (аневризма сосудов головного мозга, врожденная окклюзионная прогрессирующая гидроцефалия, задняя черепно-мозговая грыжа), а также были диагностированы: гигантского размера киста яичника, эмбриональная грыжа пупочного канатика, вентральная грыжа, множественные мембранозные атрезии тощей и тонкой кишки, атрезия 12-перстной кишки.

Таким образом, проведенный анализ нозологической структуры показал, что ведущей причиной смертности новорожденных явились респираторные расстройства и перинатальные поражения ЦНС и ВПР, а удельный вес недоношенных новорожденных в структуре перинатальной заболеваемости и смертности был высоким (83,76 %).

3.4 Патоморфологическое исследование легких мертворожденных плодов в Приаралье

Из общей группы 162-х плодов и новорожденных было выявлено 45 мертворожденных (27,8 %), которые родились с оценкой по шкале Апгар 0 баллов, с отсутствием дыхательных движений, сердечных тонов, кожные покровы были цианотичными, отсутствовали мышечный тонус, рефлексы врожденного автоматизма, что позволяло диагностировать мертворождение.

Патологическое течение родов проявлялось слабостью родовой деятельности, длительным безводным периодом, острой и хронической гипоксией плода.

Нозологическая структура летальности мертворожденных плодов в 87,1 %

случаев была внутриутробная асфиксия, в 7,3 % были выявлены множественные врожденные пороки развития. В остальных случаях конкретные причины смерти не установлены вследствие аутолиза внутренних органов.

Недоношенные мертворожденные плоды составили 35 наблюдений (77,8 %) и 10 были доношенными (22,2 %).

В изученном собственном материале (41) мертворожденных плодов 32 (78 %) имели патоморфологические признаки антенатальной и 3-интранатальной гипоксии (7,31 %), в 4-х наблюдениях были диагностированы внутриутробная пневмония и МВПР (9,75 %).

Анализ причин антенатальной гипоксии (асфиксии) плода выявил преимущественно хронический характер внутриутробной гипоксии, обусловленной соматической патологией беременных женщин и патологией беременности, имеющих в своем анамнезе анемию, хронический пиелонефрит, эндокринные заболевания, гестозы (преэклампсия), эклампсию, а также декомпенсированную хроническую плацентарную недостаточность. Причинами острой ante- и интранатальной асфиксии явились эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты с отслойкой, длительный безводный период, выпадение частей плода, ригидность мягких тканей шейки матки у беременных женщин старшего возраста (старше 45–50 лет). На аутопсии в 53 % случаев были выявлены макроскопические и микроскопические признаки незрелости и глубокой незрелости плода при сроках гестации 22–32 недели.

У недоношенных мертворожденных было хорошо выражено пушковое оволосение кожных покровов лица, спины, плеч. Хрящи ушных раковин были недостаточно развиты, поэтому имели мягкую консистенцию, также отмечалась мягкая консистенция и большая подвижность костей черепа, ногтевые пластинки неполностью прикрывали ногтевое ложе кончиков пальцев верхних и нижних конечностей. Отсутствовали ядра окостенения Беклара в эпифизах длинных трубчатых костей или они были резко недоразвиты. У плодов мужского пола яички не были опущены в мошонку, а у девочек малые половые губы не

прикрывались большими половыми губами. 1/4-я часть плодов были мацерированы: кожные покровы имели багрово-цианотичную окраску, отмечались достаточно обширные участки обнажения дермы вследствие отслойки пластов эпидермиса кожи, которые имели лакированный вид и блеск, кожные покровы были резко дряблыми, многие внутренние органы находились в состоянии аутолиза, обусловленного свойством биологических объектов разлагать гидролитическим путем собственные структуры разного уровня.

Лизис тканей обычно интенсивно протекает в первые 2-е суток пребывания мертвого плода в полости матки. Обращало на себя внимание резкое уменьшение черепа вследствие лизиса мозга, внутренние органы были резко дряблые, обесцвечены; селезенка, печень имели «мажущую» кашеобразную консистенцию, выявлялась резко выраженная подвижность суставов. Гистологически во внутренних органах часто выявлялись только контуры клеток, но часто присутствовали и гипохромные ядра (рисунки 12, 13, 14, 15).

В полостях сердца и в просвете крупных сосудов содержалась жидкая темно-красная кровь.

Макроскопическая картина легких при антенатальной гипоксии плода включала их красно-синюшный цвет, они были полностью безвоздушные, комплекс легких, а также кусочки тонули в воде, на ощупь легкие имели плотновато-мясистую консистенцию.

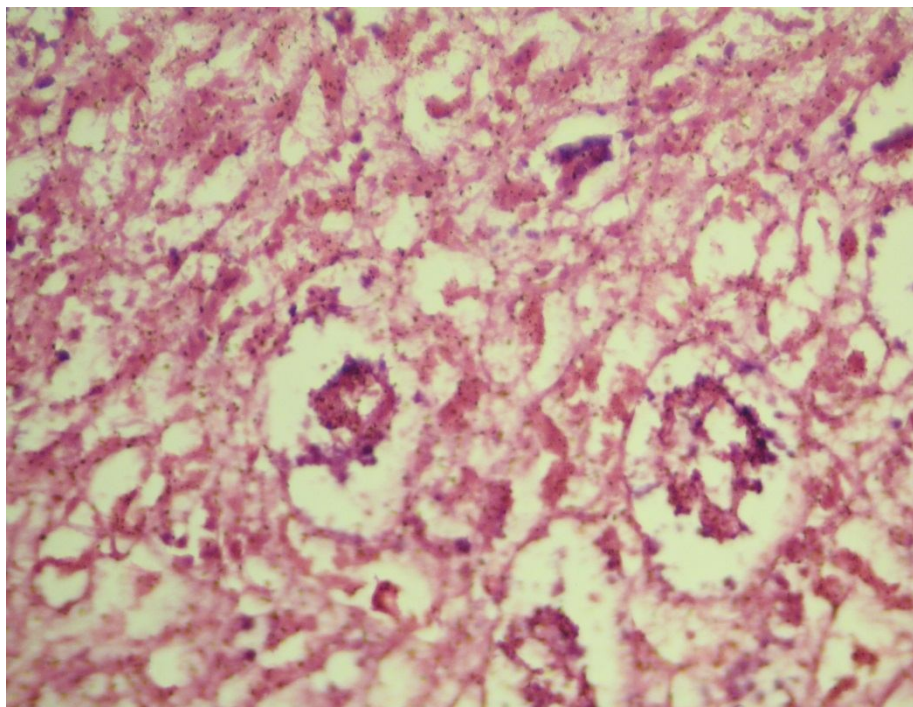


Рисунок 12 – Аутолитические изменения в почке при мацерации плода.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

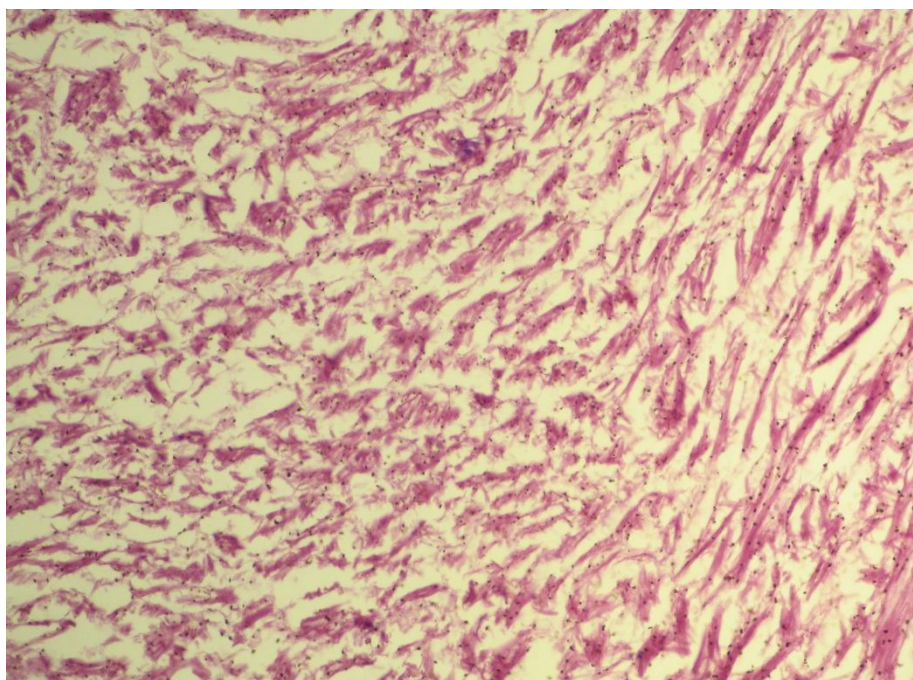


Рисунок 13 – Аутолиз миокарда при мацерации плода.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

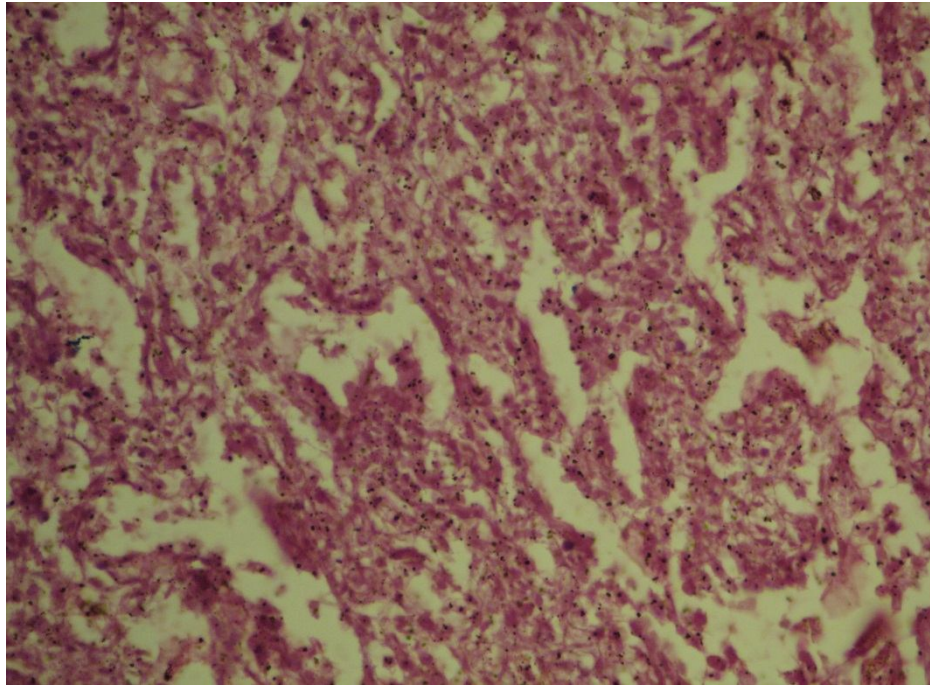


Рисунок 14 – Аутолиз паренхимы легких при мацерации плода.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

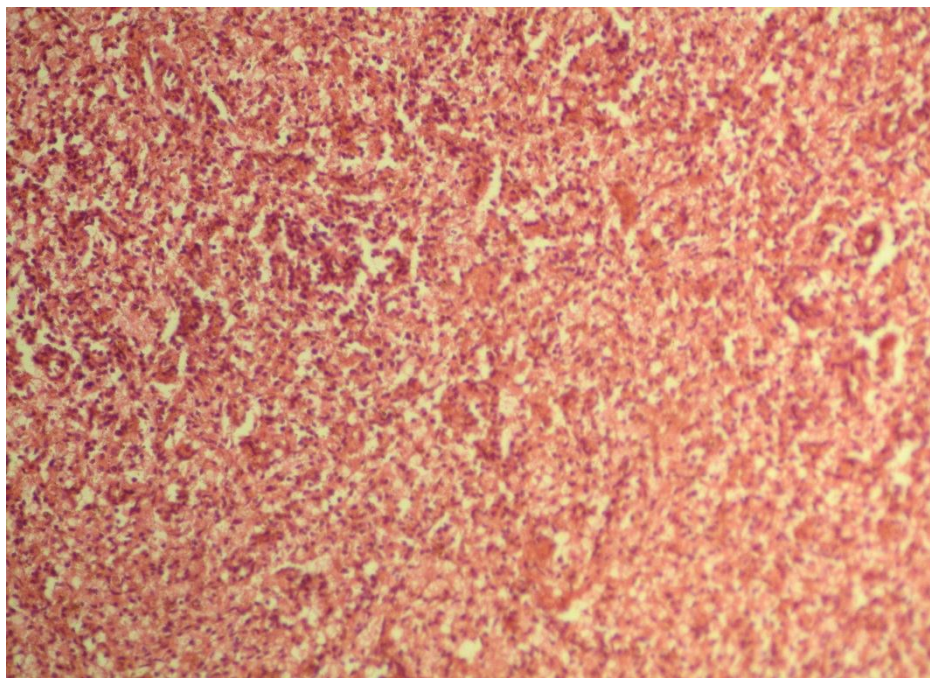


Рисунок 15 – Аутолиз паренхимы селезенки при мацерации плода.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

При микроскопическом исследовании легких выявлялся тотальный

ателектаз, альвеолы были не раскрыты, узко-щелевидные, прослеживались мелкие группы частично расправленных альвеол, в просвете которых наблюдались слизь, лануго (пушковые волоски), чешуйки ороговевшего эпителия и комочки мекония, являющиеся свидетельством аспирации плодом околоплодных вод (рисунки 16, 17).

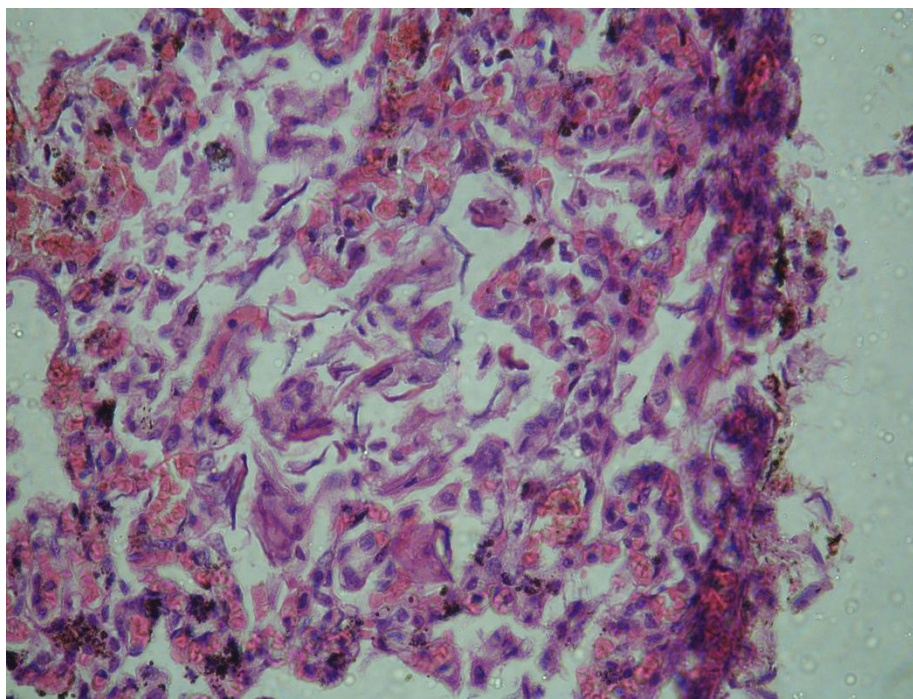


Рисунок 16 – Аспирированные чешуйки эпидермиса в просвете альвеол мертворожденного при антенатальной асфиксии.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

Выявлялись признаки острого расстройства кровообращения в респираторных отделах легких с наличием диапедезных кровоизлияний в межалвеолярных перегородках и прослойках соединительной ткани.

У доношенных мертворожденных выявлялась более распространенная аспирация околоплодных вод с расправлением большего числа альвеол и большей выраженностью геморрагий в строму и просветы альвеол легких. Развивался также очаговый периваскулярный отек и периваскулярные диапедезные кровоизлияния.

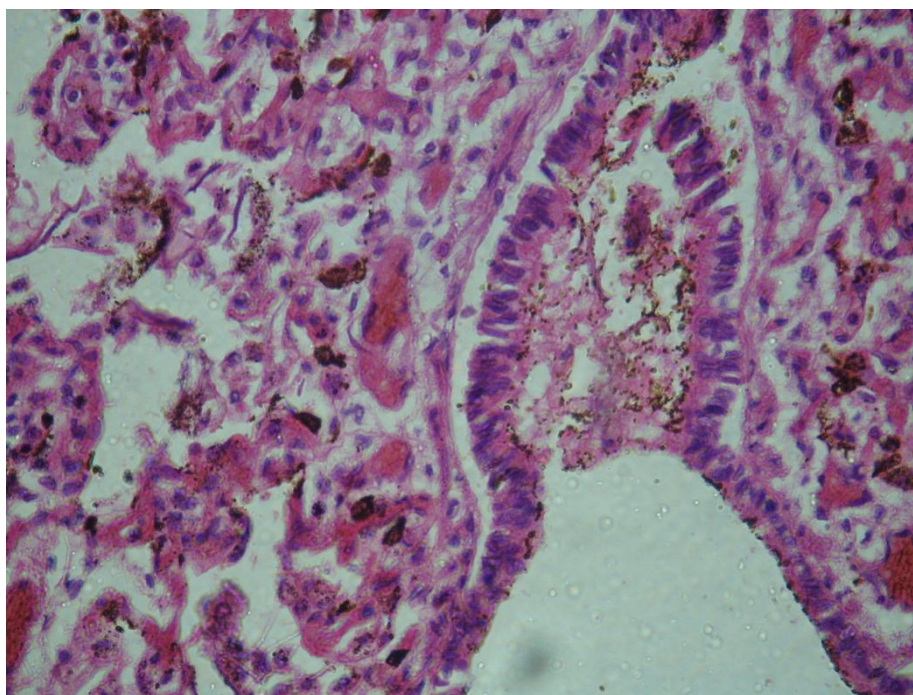


Рисунок 17 – Аспирированные комочки мекония в просвете бронхиолы и альвеол мертворожденного при антенатальной асфиксии.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

В бронхах нередко происходила массивная десквамация эпителия в виде пластов (рисунок 18), эпителиальные клетки были набухшие, некоторые ядра были гипохромными, цитоплазма клеток с гипохромными ядрами подвергалась вакуолизации, единичные группы клеток находились в состоянии карио- и цитолизиса.

Таким образом, при полиэтиологичности развития антенатальной гибели плодов, умерших от антенатальной гипоксии, выявлялась характерная макро- и микроскопическая картина патоморфологических изменений в легких, характеризующаяся наличием первичного тотального ателектаза, расстройствами кровообращения в системе микроциркуляторного русла, аспирацией околоплодных вод с некробиотическими и некротическими изменениями эпителиальной выстилки преимущественно нижних отделов респираторного тракта. У доношенных мертворожденных отмечалось нарастание степени выраженности морфологических признаков антенатальной гипоксии.

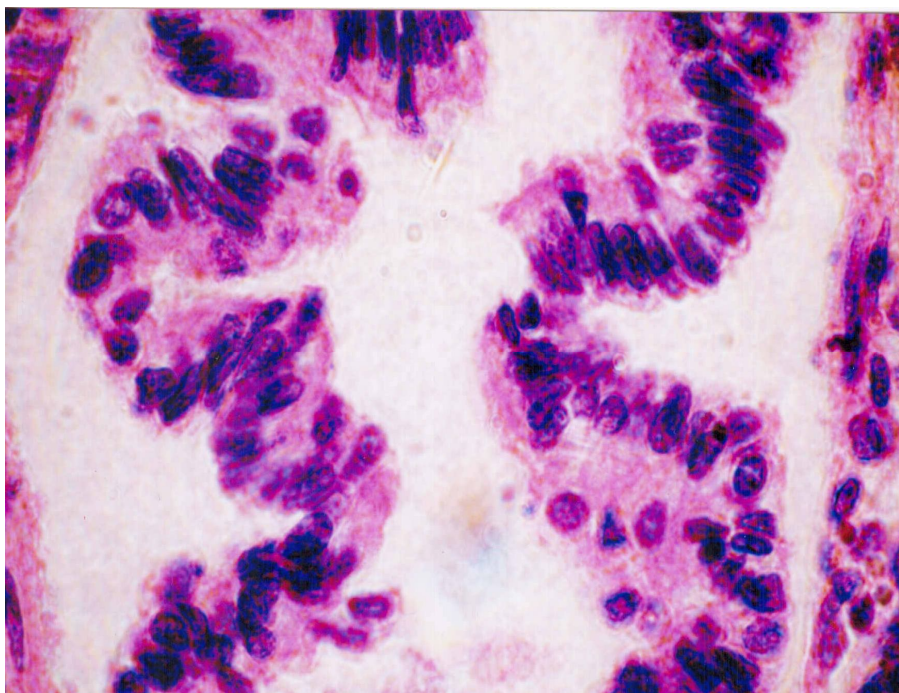


Рисунок 18 – Массивная десквамация бронхиального эпителия в легких мертворожденного при антенатальной гипоксии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

3.5 Патоморфологическая характеристика легких умерших новорожденных Приаралья при синдроме дыхательных расстройств

Ретроспективный анализ 117 новорожденных показал, что недоношенных детей было 98 (83,76 %) и доношенных 19 (16,2 %). Среди всех умерших недоношенных новорожденных перинатального периода 28,9 % имели по шкале Апгар 6 баллов, 15,2 % недоношенных – 5 баллов, у 18,8 % – 3 балла. Таким образом, большинство недоношенных новорожденных родились в тяжелом и крайне тяжелом состоянии. В 55 % недоношенных новорожденных были с признаками морфо-функциональной незрелости легких, и в 85 % они умерли в течение первой недели жизни.

Патоморфологический анализ легких новорожденных Приаралья, умерших в перинатальном периоде, показал, что основной патологией новорожденных при развитии клиники СДР явились заболевания легких невоспалительной природы с ведущей ролью первичного ателектаза.

Тяжесть их состояния при рождении находилась в прямой зависимости от срока гестации. Наиболее частые респираторные нарушения выявлялись у недоношенных с гестационным сроком 28–34 недели. После проведенных мер реанимации, состояние недоношенных новорожденных оставалось тяжелым, дети переводились на искусственную вентиляцию легких. В течение 1-х суток после рождения у недоношенных наблюдалось развитие респираторных нарушений.

У недоношенных новорожденных с респираторными расстройствами легкой степени к концу 1-х суток развивался СДР, тяжесть которого оценивалась по шкале Сильверман в 2–3 балла. Частота дыхания у них колебалась в пределах 40–42 в 1 минуту. Дыхание сопровождалось едва заметным втяжением мечевидного отростка грудины и нижних отделов межреберий, напряжением крыльев носа. В ответ на нагрузку отмечалось учащение дыхания до 45–60 в 1 минуту, появление умеренного периорального цианоза. При перкуссии легких определялось мозаичное притупление легочного звука. При аускультации выслушивалось ослабление дыхания, рассеянные крепитирующие хрипы на высоте вдоха. Сердечная деятельность заметно не страдала, частота сердечных сокращений колебалась в пределах 130–140 в 1 минуту.

Симптомы дыхательных нарушений у большинства детей удерживались в течение 5–7 дней, нарастали в динамике.

У недоношенных новорожденных с СДР средней тяжести в 15,2 % после рождения выявлялись дыхательные нарушения, тяжесть которых оценивалась по шкале Сильверман в 4–5 балла, обусловленные рассеянными ателектазами легких и отечно-геморрагическим синдромом на фоне гипоксического поражения ЦНС. У всех недоношенных новорожденных дыхание сопровождалось усилением втяжения межреберий и эпигастральной области, умеренным раздуванием крыльев носа, затрудненным выдохом. При перкуссии легких определялось мозаичное притупление легочного звука.

У недоношенных новорожденных с СДР тяжелой степени в 18,8 % с момента рождения выявлялись дыхательные нарушения, тяжесть которых оценивалась по шкале Сильверман в 6–8 баллов. Клинически СДР проявлялся

наличием одышки с частотой дыхания более 80 в 1 минуту с длительным апноэ (15–17 секунд). Дыхание, как правило, было стонущим с отдельными судорожными выдохами, характеризовалось затруднением выдоха, слышимым на расстоянии. При дыхании отмечалось втяжение всех податливых мест грудной клетки и грудины, при перкуссии – приглушение перкуторного звука в нижних и медиальных отделах легких. Аускультативные данные характеризовались ослаблением дыхательных шумов. Тоны сердца были значительно приглушены, нередко выслушивался систолический шум на верхушке сердца, частота сердечных сокращений колебалась в пределах 90–180 в 1 минуту.

Таким образом, у недоношенных новорожденных синдром дыхательных расстройств развивался после рождения в первые часы и сутки жизни.

Проведено собственное патоморфологическое исследование легких 40 новорожденных детей, проживших от десятков минут до 3–7 суток и умерших с признаками острой дыхательной недостаточности.

Из общего числа исследованных 55 % новорожденных были глубоко- и недоношенными. У 11 % новорожденных отмечена экстремально низкая масса тела (регламентация соответственно приказу Министерства здравоохранения РК № 520, 2007) с массой от 500,0 до 999,0 г и глубокой недоношенностью со сроком гестации от 22 до 28 недель. Из 40 наблюдений в 30 (75 %) основным заболеванием умерших новорожденных в перинатальном периоде явились заболевания легких невоспалительной природы: первичные ателектазы легких и гиалиновые мембраны, в остальных – внутриутробная пневмония, ВПР, родовая травма и асфиксия новорожденного. Таким образом, ведущей патологией легких новорожденных перинатального периода явились заболевания невоспалительной природы, так называемые пневмопатии, в частности, первичные ателектазы легких и гиалиновые мембраны. Как правило, фоновым состоянием являлась недоношенность с морфо-функциональной незрелостью органов. Все новорожденные имели низкие баллы по Апгар.

Патоморфологическое исследование легких при основном диагнозе – первичные ателектазы легких – показало, что макроскопически легкие были

безвоздушными, синюшными, легкие с уменьшенным объемом и заостренными, плоскими краями, которые не выполняли полностью объем плевральных полостей. Листки плевры обычно имели умеренный блеск, субплеврально просматривались точечные кровоизлияния, иногда многочисленные. На ощупь ткань легких имела тестовато-эластичную консистенцию, на разрезах паренхима была темная, красно-синюшного цвета, полнокровная. У доношенных новорожденных можно было выявить мелкие очажки паренхимы светло-красного цвета, преимущественно в прикорневых сегментах.

Микроскопическое изучение легких новорожденных, умерших при первичных ателектазах, показало, что при видимом макроскопически полном ателектазе, на светооптическом уровне выявлялось, что ателектазы, являясь в большинстве случаев полисегментарными, могли быть и долевыми. Гистологическая структура стенок внутрилегочных воздухоносных путей соответствовала сроку гестации с особенностями строения у глубоконедоношенных новорожденных, с дефицитом эластических и коллагеновых волокон, недоразвитием гладких мышц, незначительным количеством белково-слизистых желез в дыхательных путях. У недоношенных новорожденных клетки выстилающего эпителия слизистой бронхов набухали, частично округлялись и подвергались фрагментарной или массивной десквамации в просвет, при резко выраженном распространенном подэпителиальном отеке (рисунок 19).

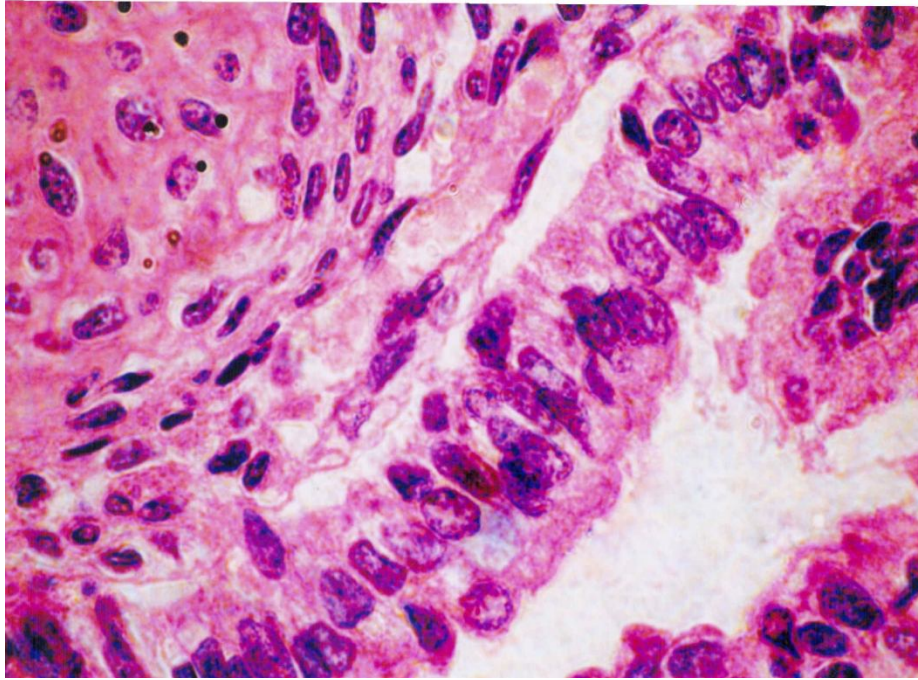


Рисунок 19 – Выраженный подэпителиальный отек стенки мелкого бронха с массивной десквамацией эпителия при первичном ателектазе.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

У доношенных новорожденных в бронхах отмечался очаговый подэпителиальный отек и крупно-очаговая десквамация клеток выстилающего эпителия слизистой оболочки.

У недоношенных новорожденных в междольковых бронхах слизистая оболочка была фестончатой и крупноскладчатой с очагами десквамации эпителиальных клеток (рисунок 20).

В бронхиолах также при первичном ателектазе прослеживалась массивная десквамация эпителиальных клеток в виде пласта (рисунок 21).

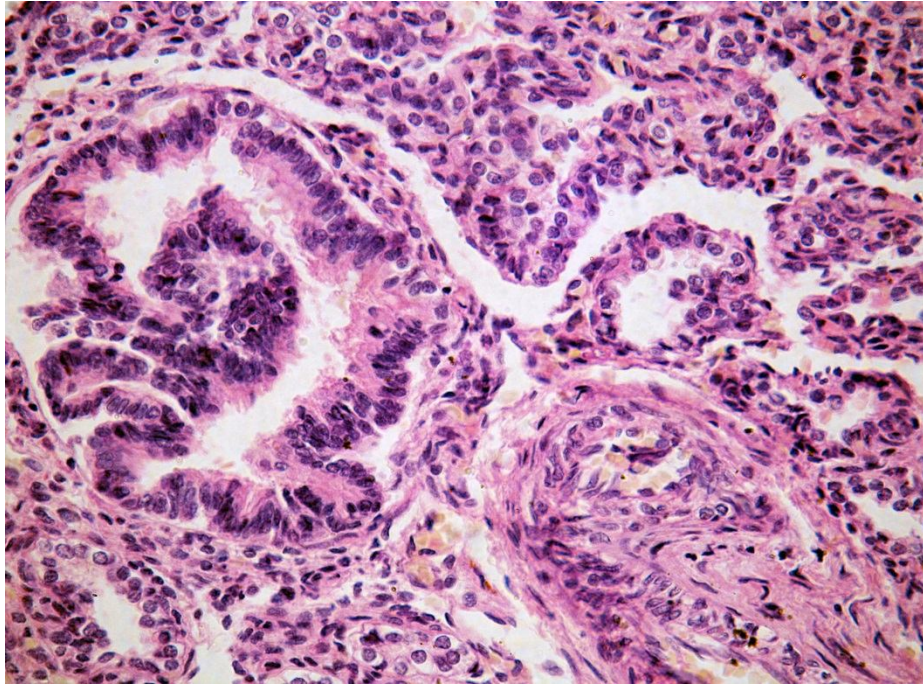


Рисунок 20 – Фестончатость и складчатость слизистой оболочки междолькового бронха с очагами десквамации клеток выстилающего эпителия.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

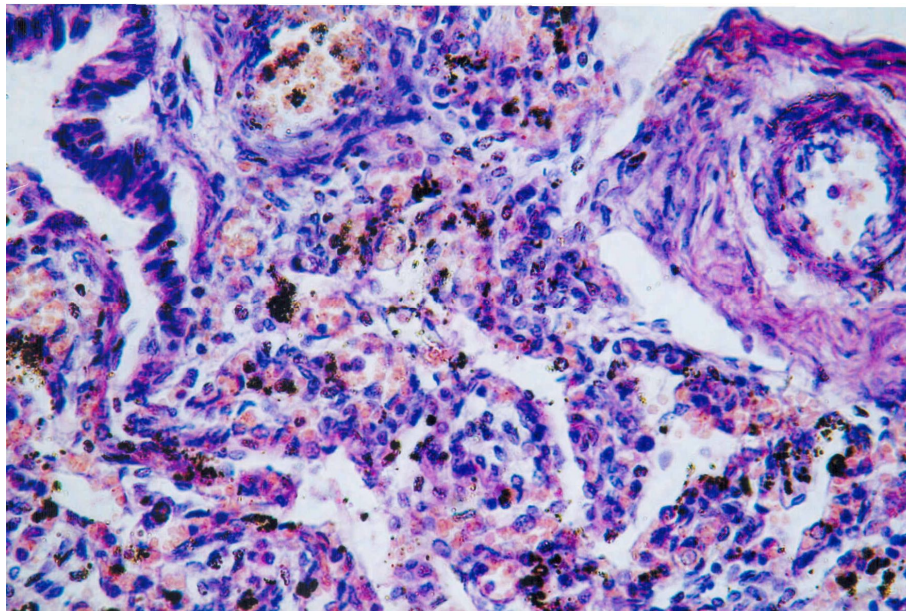


Рисунок 21 – Массивная десквамация эпителиальных клеток в виде пласта в просвет бронхиолы. Окраска гематоксилином эозином. Ув. $\times 200$

Выстилающий эпителий бронхиального дерева у 90 % недоношенных

новорожденных был десквамирован вплоть до терминальных бронхиол, эпителиальные клетки отторгались в виде крупных групп клеток или в виде пласта. Состояние стенки бронхов оценивали, начиная с сегментарных бронхов, завершающих группу крупных бронхов, а также средних, мелких и терминальных бронхиол.

В междольковых перегородках недоношенных новорожденных, особенно глубоконедоношенных, наблюдали широкие прослойки рыхлой соединительной ткани, располагались полнокровные сосуды с расширенными просветами, выявлялись параваскулярные диапедезные кровоизлияния, межклеточный и межволокнутистый отек.

В междольковых тонкостенных сосудах венозного типа отмечалось резко выраженное расширение просветов, полнокровие, отек стенок, эластические мембраны нередко имели фестончатый вид.

В адвентиции перибронхиальных артерий и внутридольковых артериол при окраске по Маллори выявлялись изменения эластических волокон с очагами набухания, утолщения, скрученности и участками расщепления волокон (рисунок 21), развивался периваскулярный отек (рисунок 22), десквамация эндотелиальных клеток с адгезией эритроцитов к интимае в участках, лишенных эндотелия (рисунок 23).

Эндотелиальные клетки сосудов артериального типа часто набухали, округлялись, занимая вертикальное положение к просвету сосуда, часть из них слущивалась в просвет (рисунок 24). В просветах сосудов отмечались слажки эритроцитов (рисунок 25).

Сосуды венозного типа имели тонкие стенки с хорошо выраженными эластическими мембранами фестончатого вида (рисунок 26), эндотелиальные клетки располагались на тонкой подэпителиальной мембране, в наружном слое определялись волокнистые структуры. Отек стенок сосудов и периваскулярный отек были выявлены в более чем 60 % наблюдений.

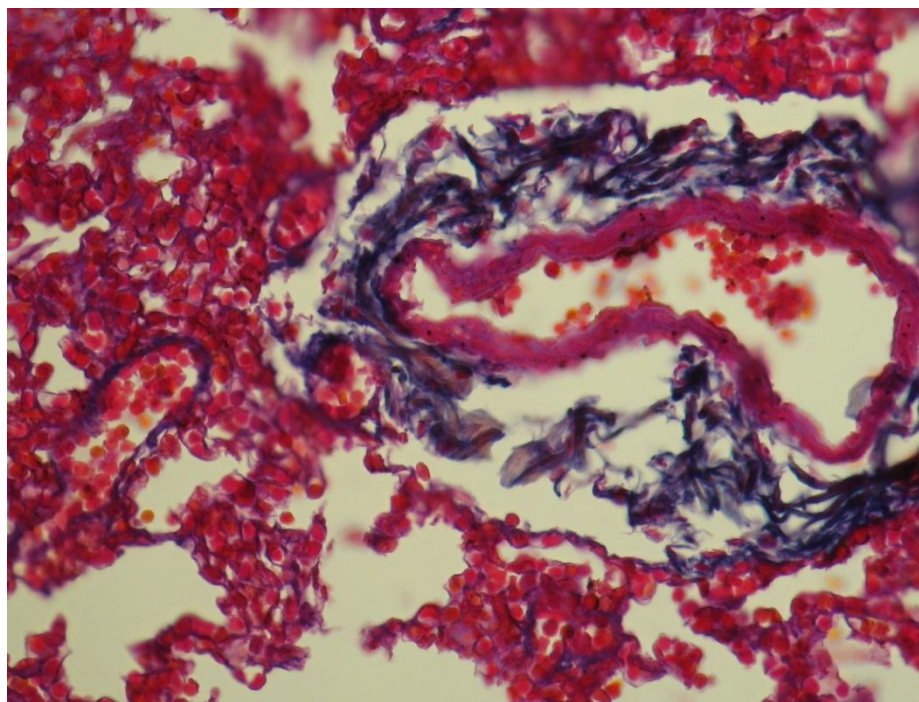


Рисунок 22 – Очаговое набухание, утолщение и скрученность эластических волокон в адвентиции сосуда. Резкое полнокровие сосудов микроциркуляции.

Окраска по Маллори. Ув. $\times 200$

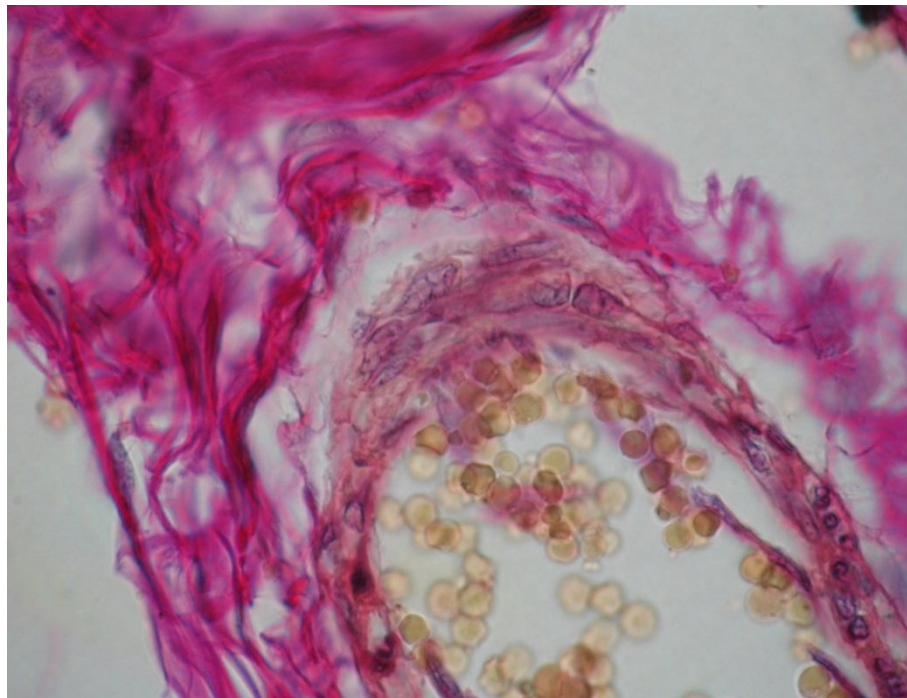


Рисунок 23 – Выраженный периваскулярный отек с набуханием и дезорганизацией волокнистых структур адвентиция.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

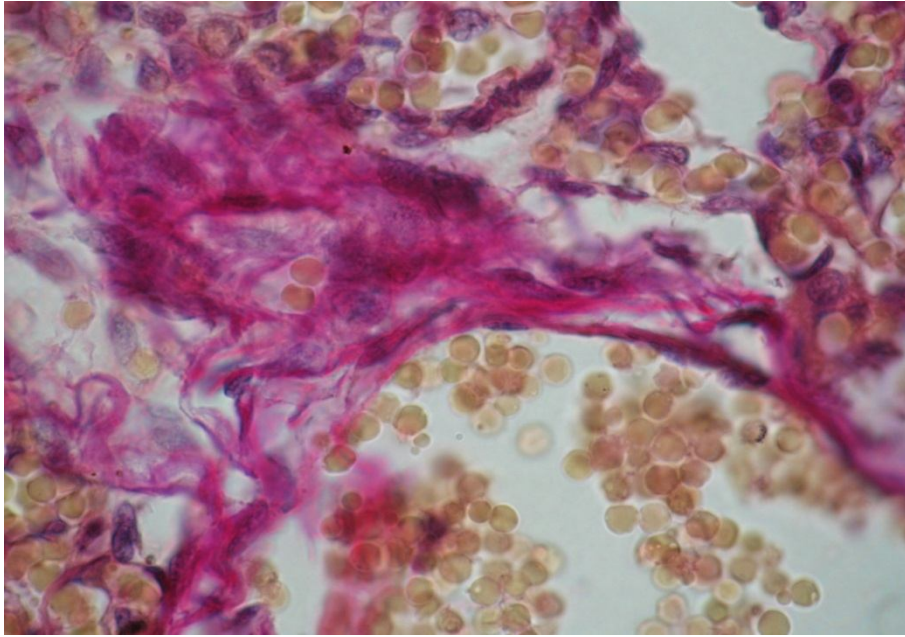


Рисунок 24 – Адгезия эритроцитов к интима сосуда в участках десквамации клеток эндотелия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

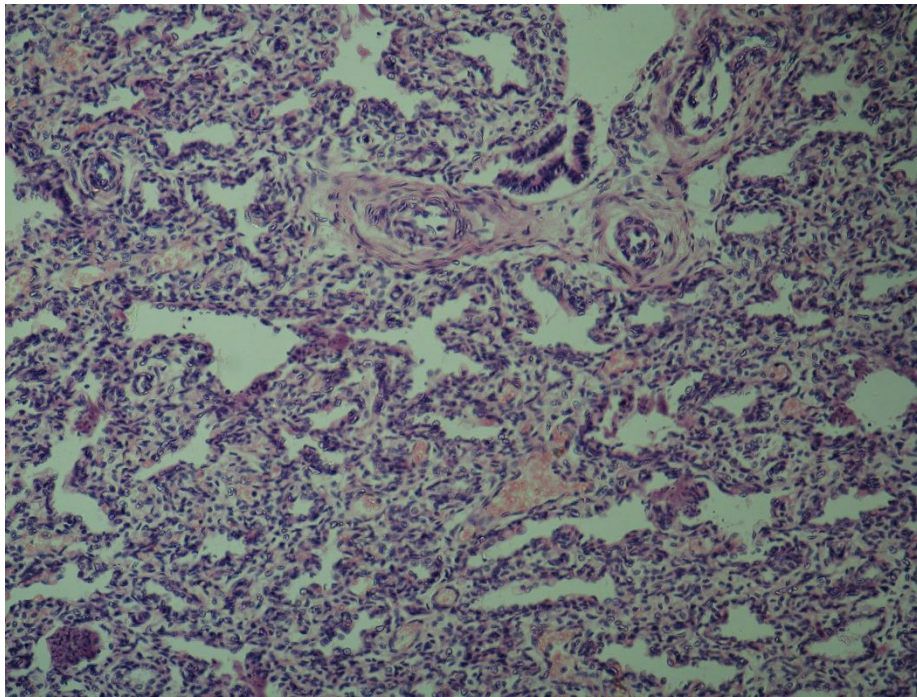


Рисунок 25 – Набухание и округление эндотелиальных клеток артерии при ателектазе легких с очаговой десквамацией.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

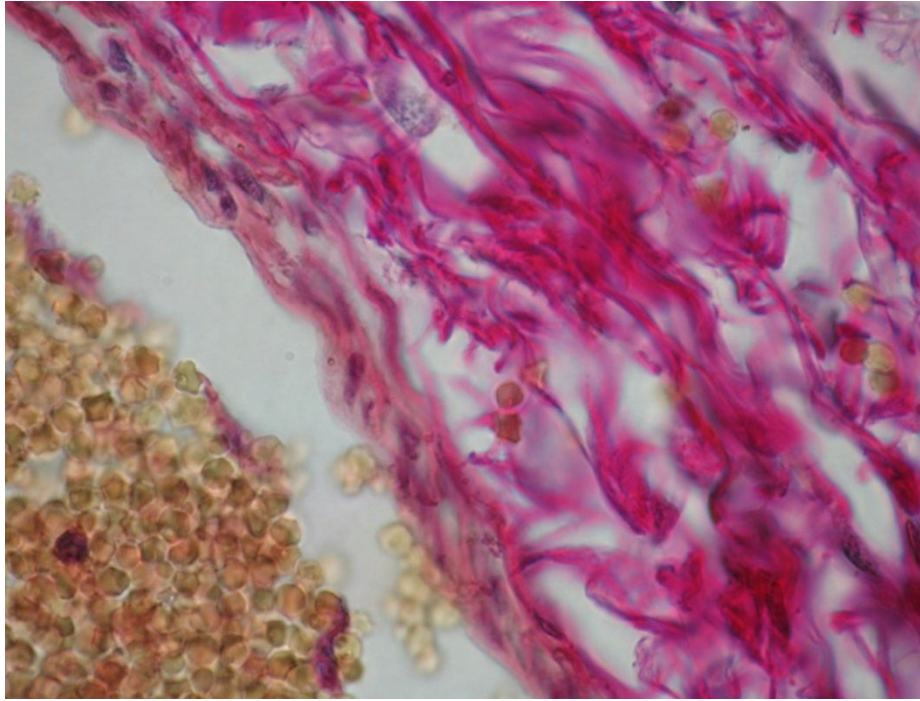


Рисунок 26 – Сладжи в просвете артерии, отек и дезорганизация структур всех слоев стенки. Окраска по Ван-Гизон. Ув. $\times 1\,000$

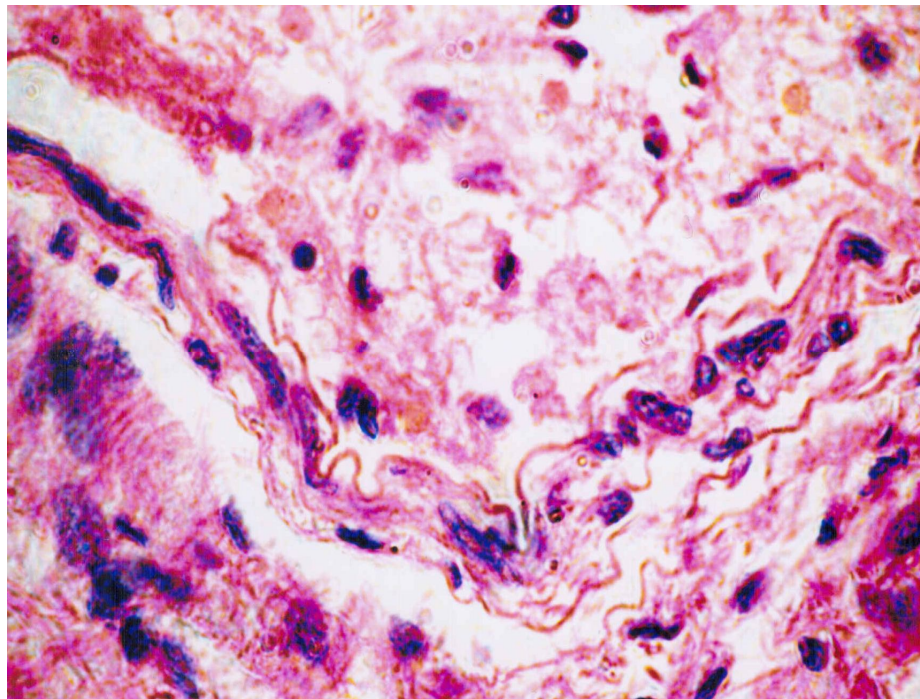


Рисунок 27 – Венозный сосуд. Фестончатость эластических мембран. Окраска по Вейгерту. Ув. $\times 1\,000$

У глубоконедоношенных новорожденных при сроке гестации 22–25 недель была выявлена выраженная незрелость легочной паренхимы с присутствием нерасправленных альвеолярных ходов, множественных образований железистого и тубулярного характера (рисунок 27, 28). Эти образования были выстланы кубическим эпителием, разделены широкими прослойками рыхлой соединительной ткани, с резким полнокровием сосудов микроциркуляции (рисунок 29).

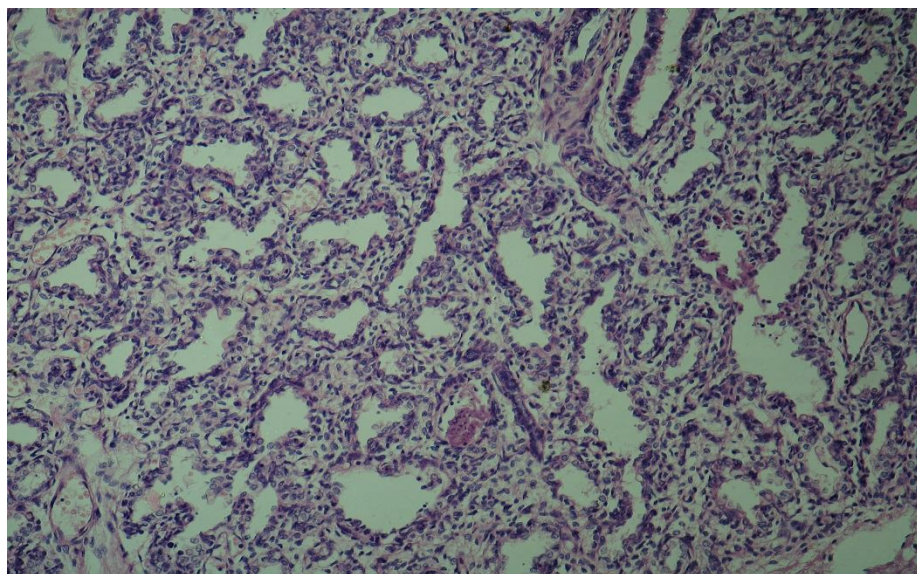


Рисунок 28 – Железистые структуры в глубоко незрелом легком.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

В 22–23 недели гестации формировались альвеолярные ходы, выстланные призматическим эпителием (рисунок 30).

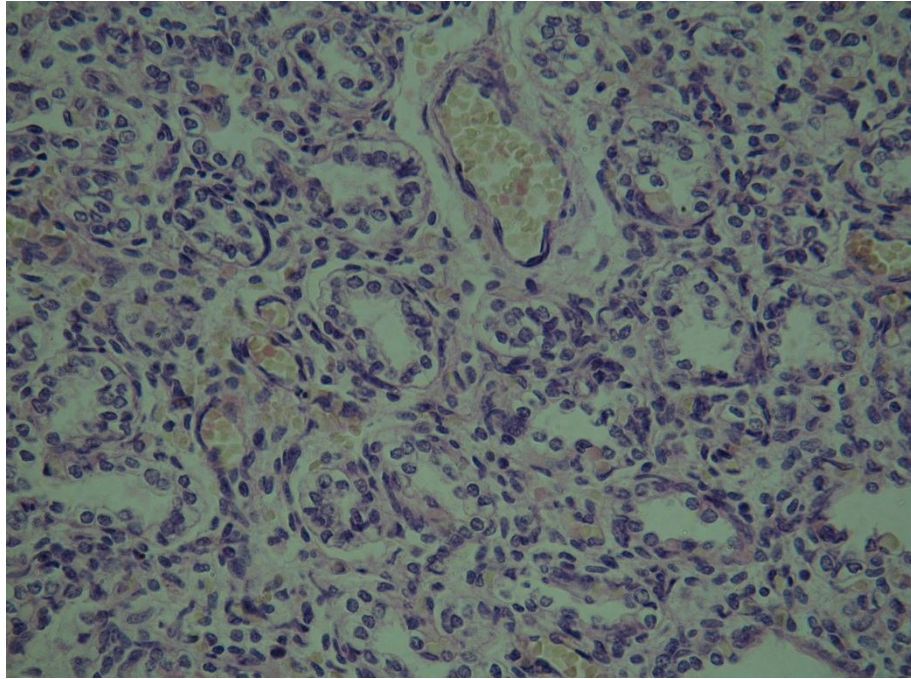


Рисунок 29 – Тубулярные структуры в легком глубоко незрелого новорожденного. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

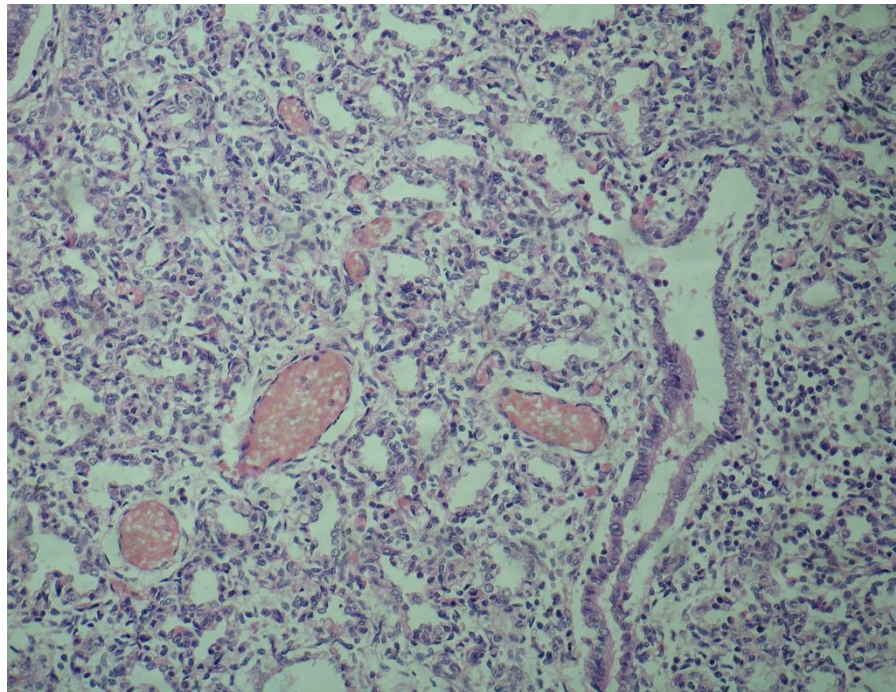


Рисунок 30 – Резкое полнокровие сосудов микроциркуляции в незрелом легком.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

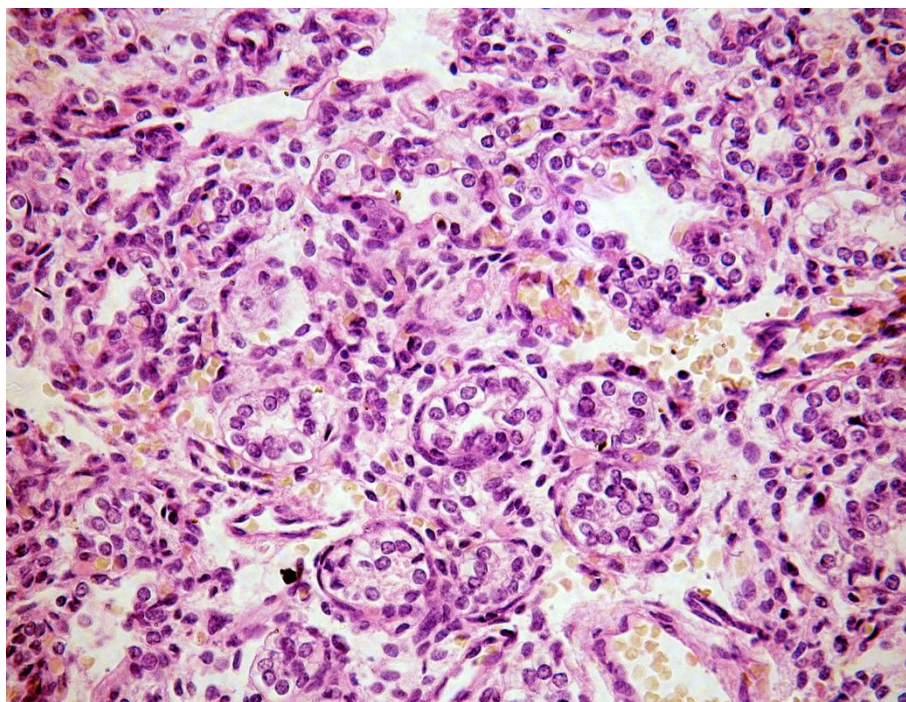


Рисунок 31 – Формирующиеся альвеолярные ходы в легких новорожденного при 22 неделях гестации. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

У недоношенных детей со сроками гестации более 27 недель паренхима легких имела более дифференцированное, альвеолярное строение. Распространенный ателектаз просматривался на значительном протяжении, в некоторых участках группы альвеол были расправлены, но большинство имели щелевидную форму. Сосуды микроциркуляции были полнокровны, отмечалось присутствие групп эритроцитов в просвете альвеол (рисунок 31). Эндотелиальные клетки сосудов и альвеолоциты набухали, визуально увеличивались в размерах, часть из них округлялась и слущивалась в просвет (рисунок 32). Перегородки между альвеолами были широкими, с большим количеством рыхлой соединительной ткани, капилляры не имели тесного контакта с просветом альвеол, что объясняет низкую способность легких к газообмену.

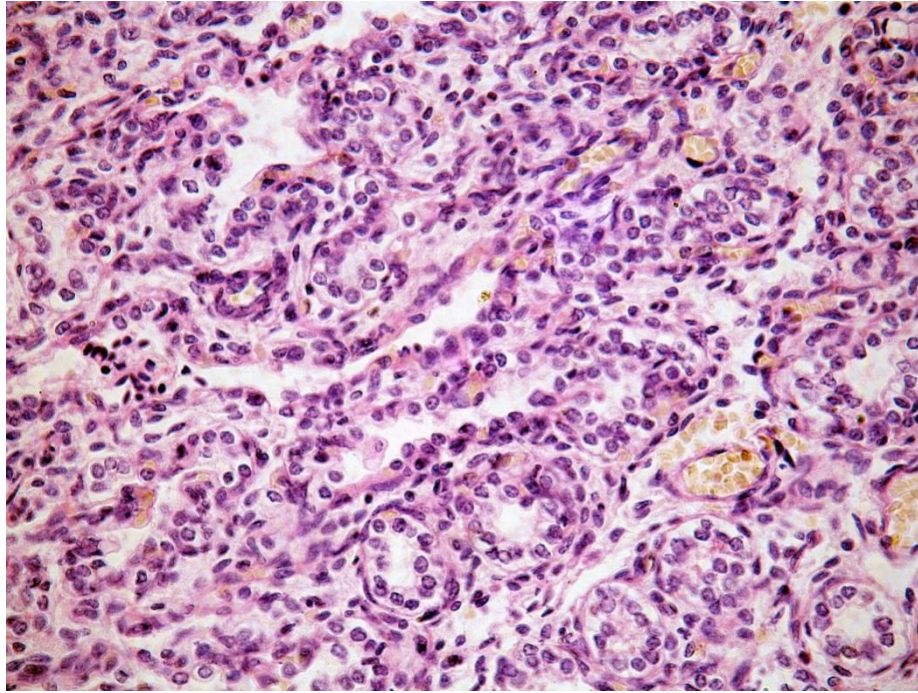


Рисунок 32 – Легкое 28-ми недельного недоношенного новорожденного. Полнокровие сосудов микроциркуляции, эритроциты в просвете альвеол.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

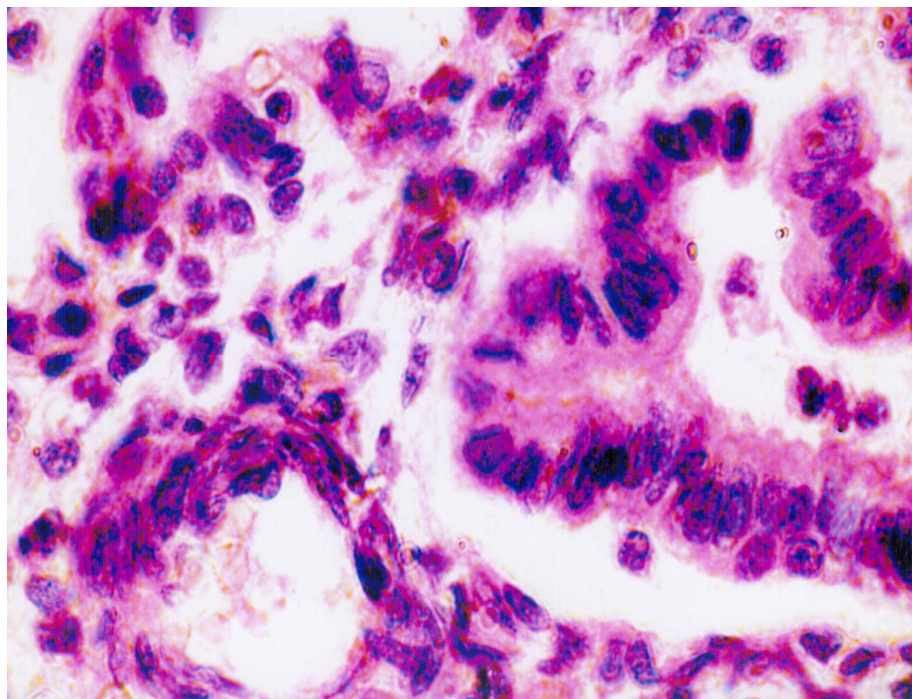


Рисунок 33 – Набухание эндотелиальных клеток интимы сосуда и альвеолярного эпителия с десквамацией клеток в просвет.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

В ряде наблюдений у новорожденных, родившихся при сроке гестации 33–35 недель, первичные ателектазы осложнялись развитием мелко-очаговой пневмонии (рисунки 33, 34).

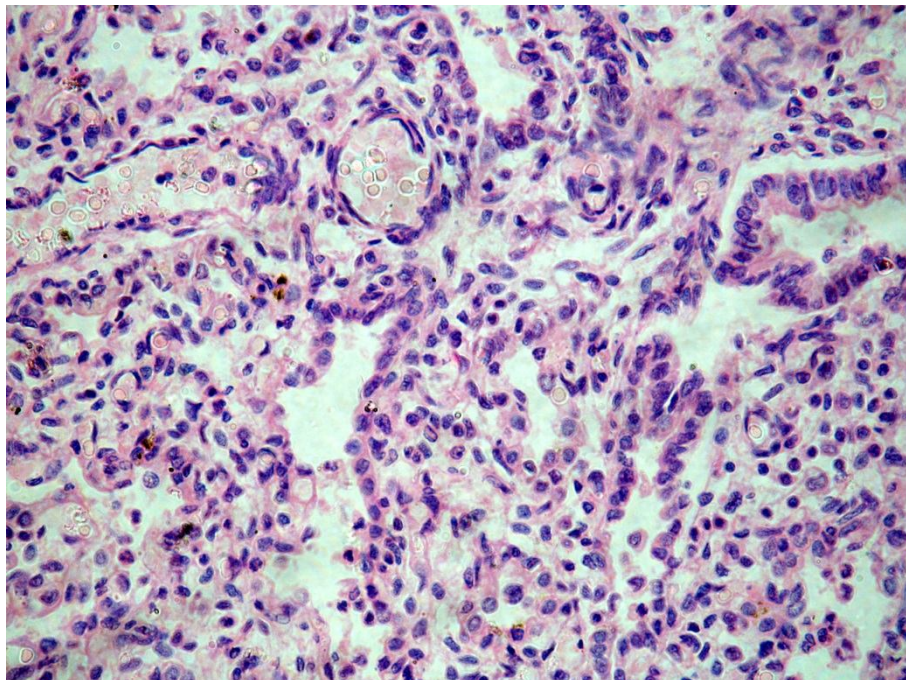


Рисунок 34 – Нейтрофильные лейкоциты и альвеолярные макрофаги в просвете альвеол и респираторных бронхиол при первичном ателектазе.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

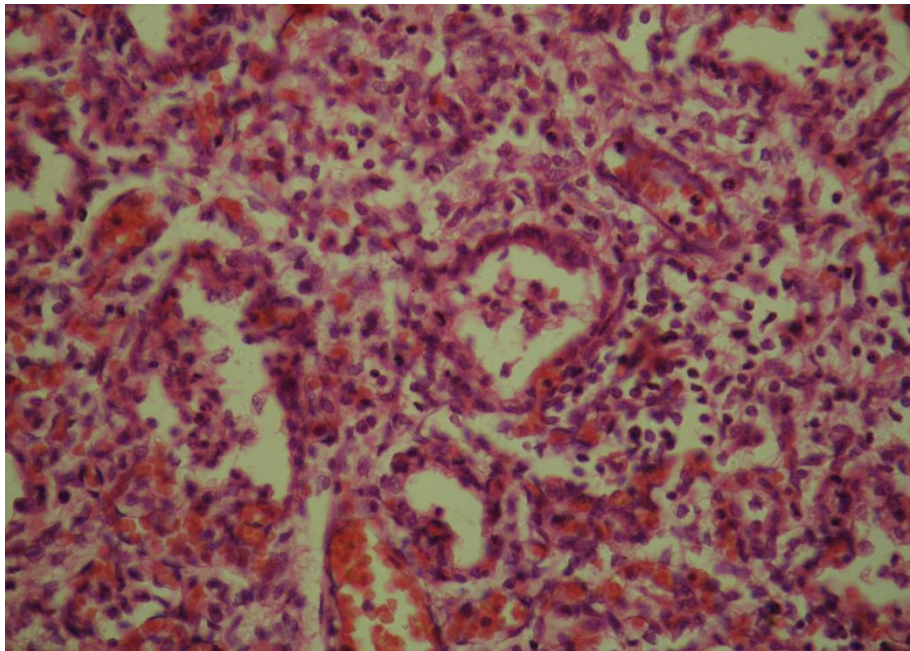


Рисунок 35 – Пневмония у новорожденного: полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, лейкоциты в просвете альвеол и бронхиол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

При микроскопическом исследовании выявляли накопление нейтрофильных лейкоцитов в просвете альвеол, наличие альвеолярных макрофагов, резкое полнокровие сосудов микроциркуляции МАП с отеком и очаговыми геморрагиями. В респираторных бронхиолах также отмечалось накопление в просветах клеток миелоидного ряда.

У всех исследованных новорожденных в клинике имел место СДР, поэтому им проводилась ИВЛ. В изученном нами материале легких новорожденных, проживших более 2-х суток, были выявлены начальные проявления бронхо-легочной дисплазии (БЛД), развитие которых связано в основном с токсическим действием вдыхаемого кислорода. БЛД включала такие морфологические изменения, как появление бронхиолоэктазий, дистрофические и некротические изменения с десквамацией эпителиоцитов, клеток альвеолярного эпителия (рисунок 35, 36), интерстициального и внутриальвеолярного отека (рисунок 37).

Одним из признаков проявления БЛД в нашем материале явились

своеобразные формы ателектазов, известных в научных исследованиях как звездчатые и муаровые (Самохин П. А., 2007; Цветкова Ю. В., 2007; Серикбай М. К., 2009). Картина «звездчатого» ателектаза гистологически включает в себя бронхиолоэктазии с расширением альвеолярных ходов и спавшихся альвеол и является результатом воздействия ИВЛ с жесткими параметрами (рисунок 38).

Другой разновидностью явился «муаровый» ателектаз (рисунок 39). Возникновение «муарового» ателектаза, который состоит из ветвящихся и лентовидных тяжей альвеол, разделенных узкими пространствами спавшихся бронхиол и альвеолярных ходов, связано с коллапсом легочной паренхимы ацинусов. Для гистологической диагностики «муарового» ателектаза необходима позиция, при которой гистологический срез проходит вдоль альвеолярных ходов и бронхиол с щелевидными просветами, между которыми формируются лентовидные тяжи из спавшихся межалвеолярных септ.

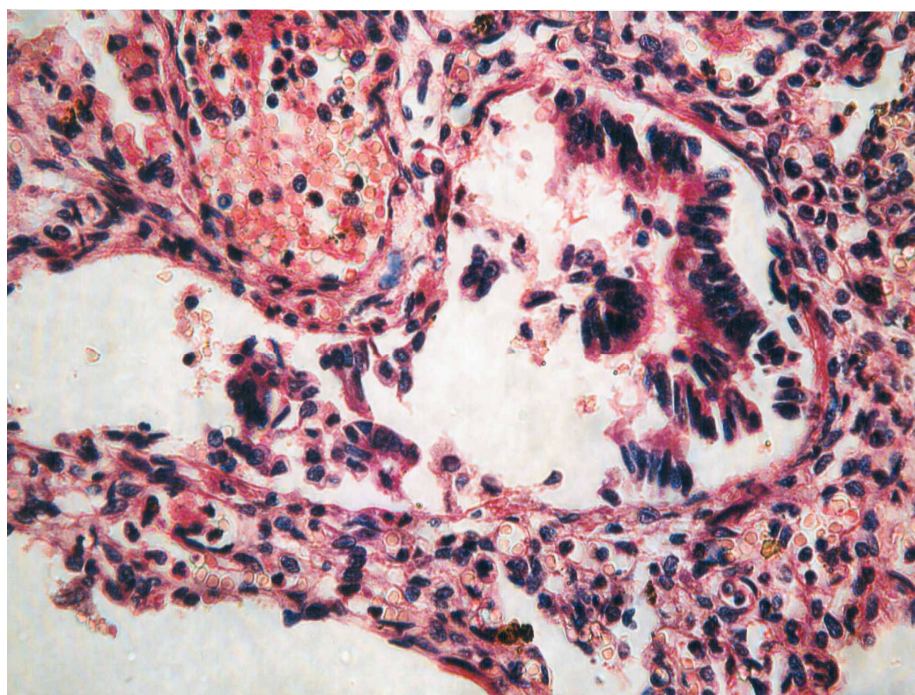


Рисунок 36 – Бронхиолоэктазия, десквамация клеток выстилающего эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

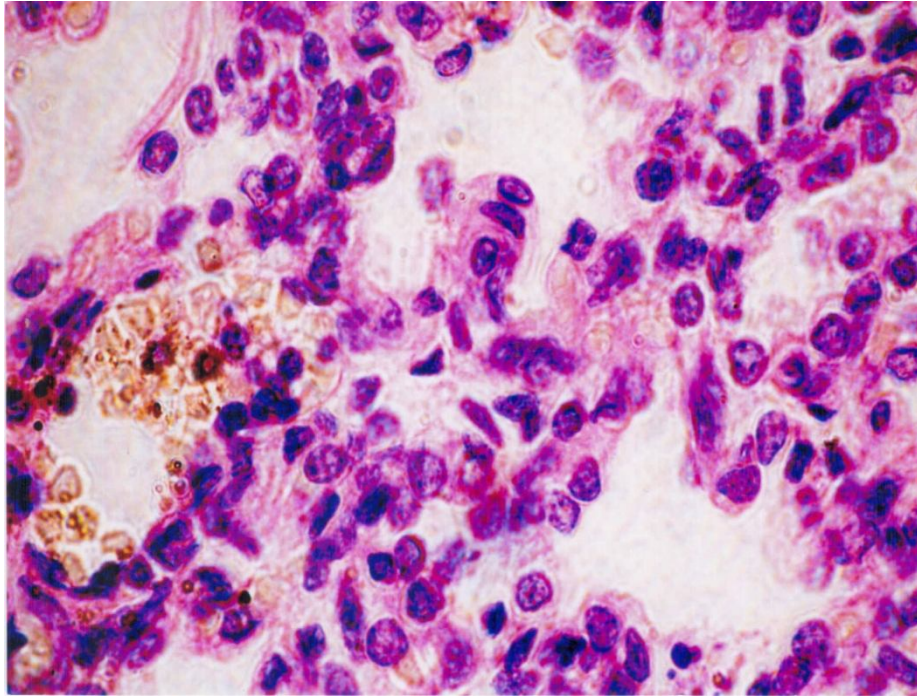


Рисунок 37 – Дистрофические изменения альвеолоцитов с десквамацией в просвет альвеол при БДЛ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

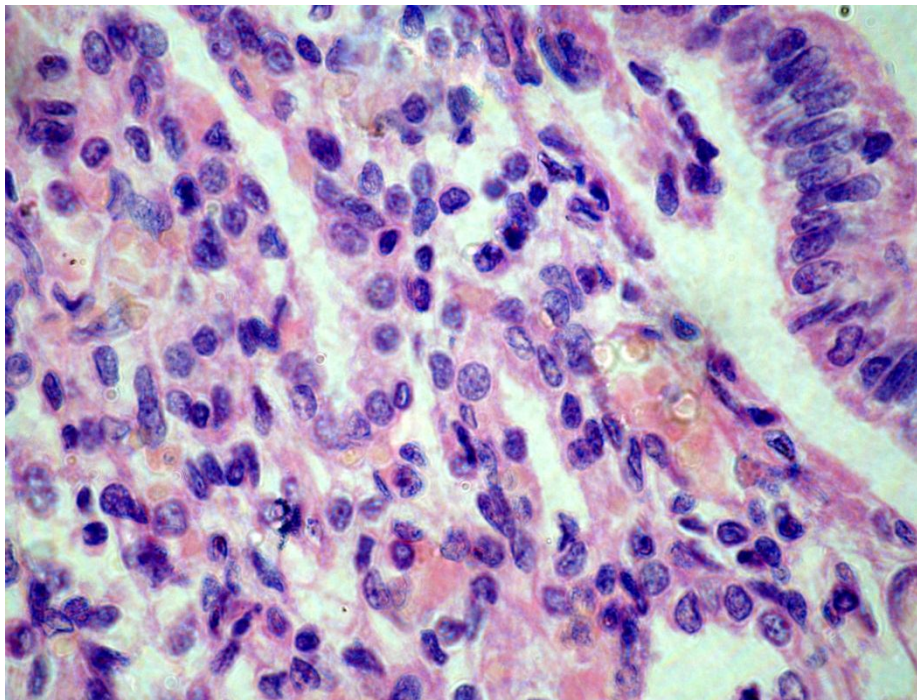


Рисунок 38 – Интерстициальный и внутриальвеолярный отек в респираторном отделе легких при бронхо-легочной дисплазии.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

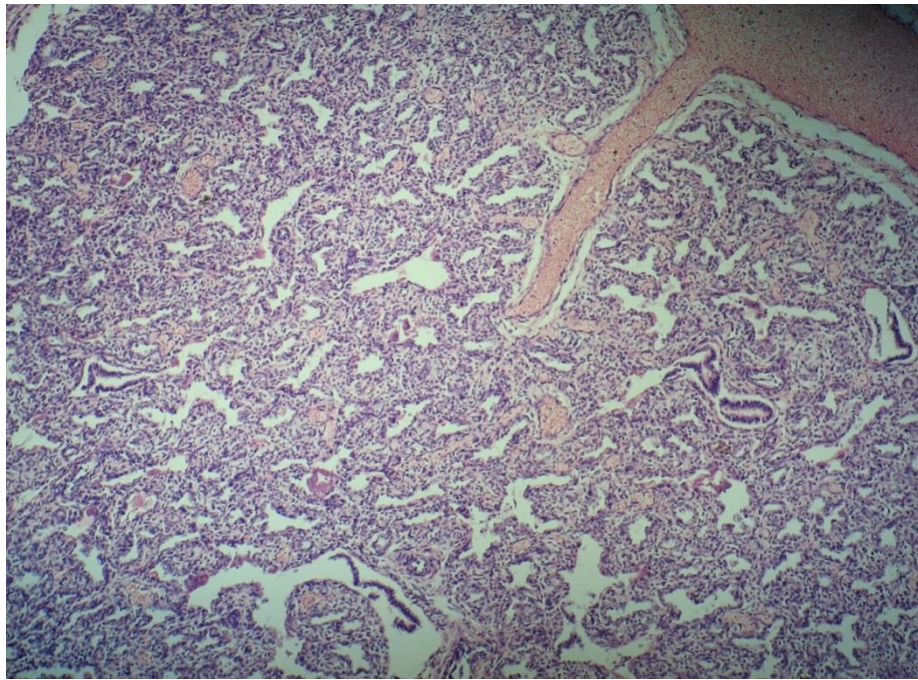


Рисунок 39 – Легкое недоношенного новорожденного ребенка, прожившего 3-е суток. Бронхо-легочная дисплазия в виде «звездчатого» ателектаза.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

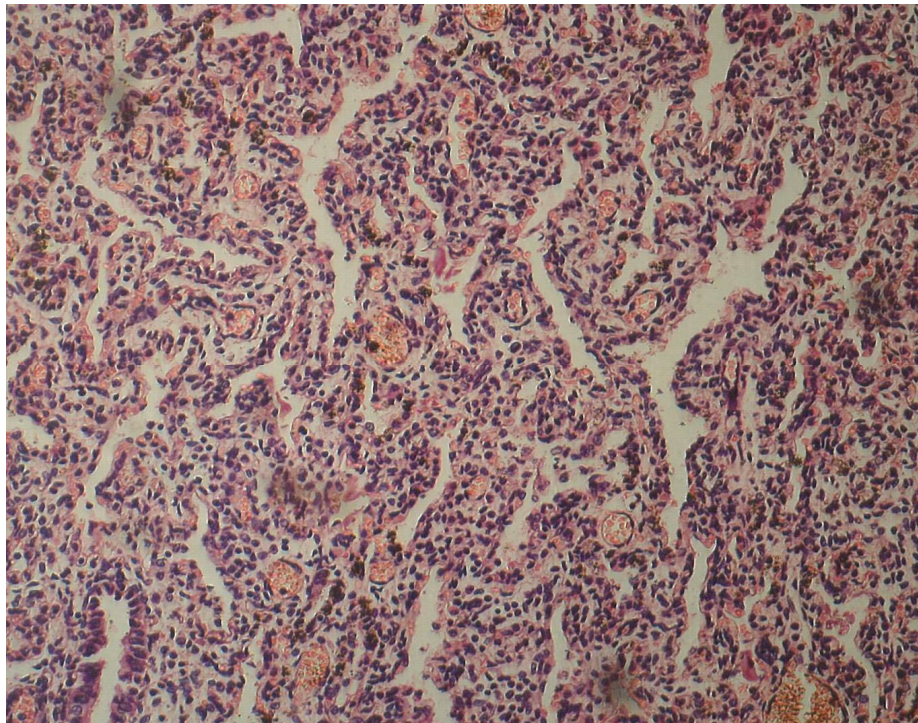


Рисунок 40 – Легкое недоношенного новорожденного с бронхо-легочной дисплазией в виде «муарового» ателектаза. Выраженное полнокровие сосудов микроциркуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

При болезни гиалиновых мембран (ГМ) гистологический и макроскопический анализ легких новорожденных при недоношенной беременности с различными сроками гестации выявил следующие структурные особенности легких.

У недоношенных новорожденных гистологически в респираторной паренхиме выявлялись все признаки незрелости легочной ткани.

У новорожденных, умерших до 24 часов жизни, легкие макроскопически на большом протяжении были безвоздушные, имели темно-красный цвет, плотноватую консистенцию.

Микроскопически были выявлены выраженные изменения сосудов микроциркуляции. В межалвеолярных перегородках (МАП) просветы сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) были расширены, полнокровны, в просветах наблюдалась реакция сладжирования форменных элементов крови (рисунки 40, 41) диапедез эритроцитов (рисунок 42), резко полнокровные капилляры выступали в просвет альвеол в виде микропетель (рисунок 43).

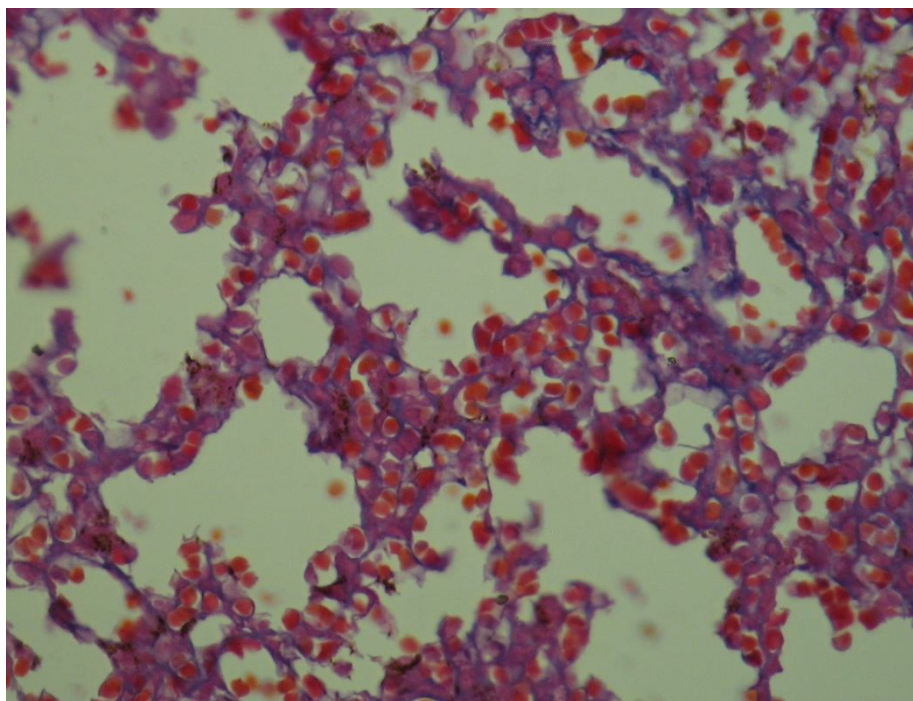


Рисунок 41 – Выраженное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла в межалвеолярных перегородках при гиалиновых мембранах.

Окраска по Маллори. Ув. $\times 200$

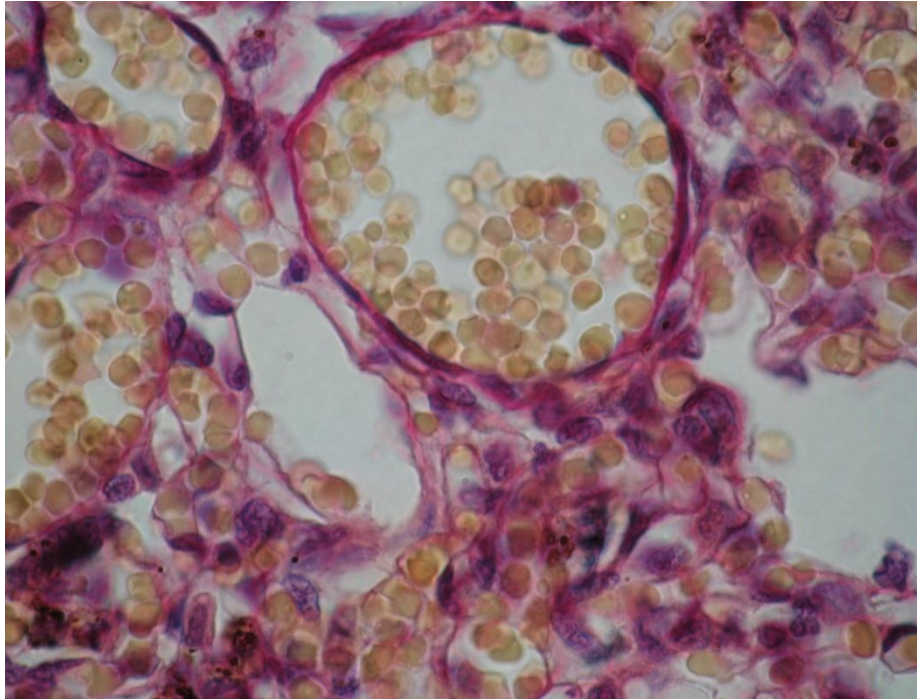


Рисунок 42 – Резкое расширение сосудов микроциркуляции. Сладжирование эритроцитов в артериоле, эритроциты в просвете альвеол при гиалиновых мембранах. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 1\,000$

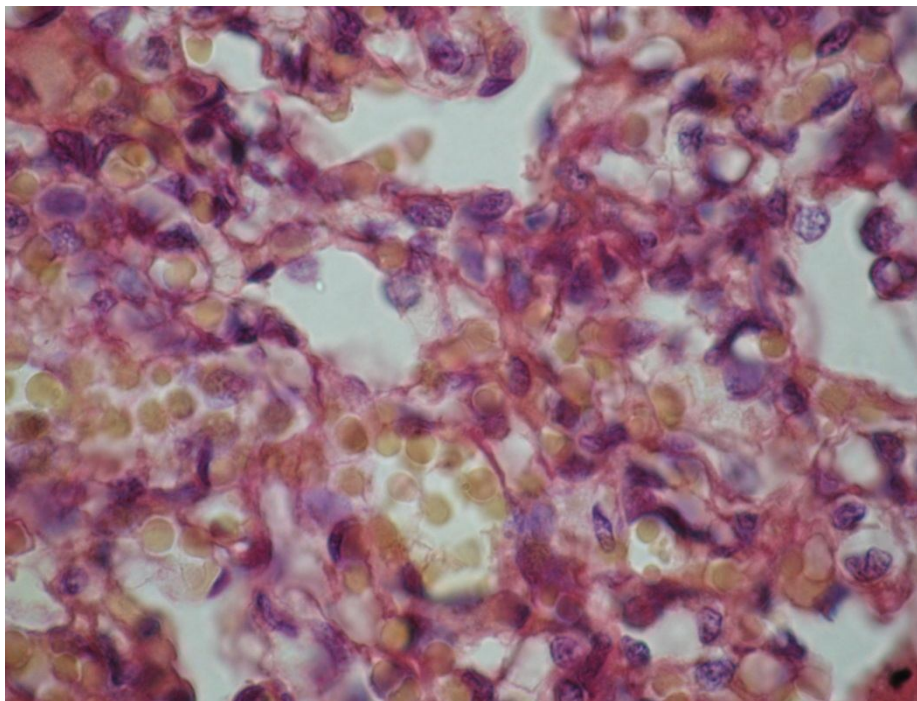


Рисунок 43 – Диapedезные геморрагии в межалвеолярных перегородках. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 1\,000$

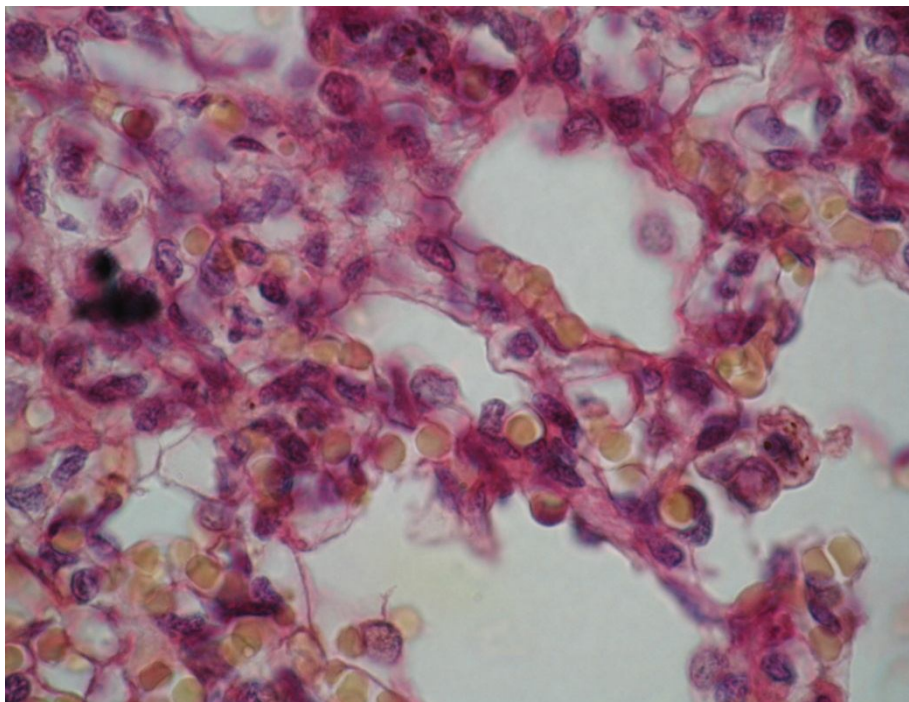


Рисунок 44 – Выбухание в просвет альвеол резко полнокровных капилляров, гипохроматоз ядер альвеолоцитов с кариолизисом и кариорексисом.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 1\,000$

Базальная мембрана альвеолярного эпителия была утолщенной, местами рыхлой, альвеолоциты набухали, визуально увеличивались в размерах, многие из них имели гипохромные ядра в состоянии лизиса и кариорексиса, развивался перикапиллярный отек (рисунок 44). Был выражен отек МАП и очаговый внутриальвеолярный отек (рисунок 45).

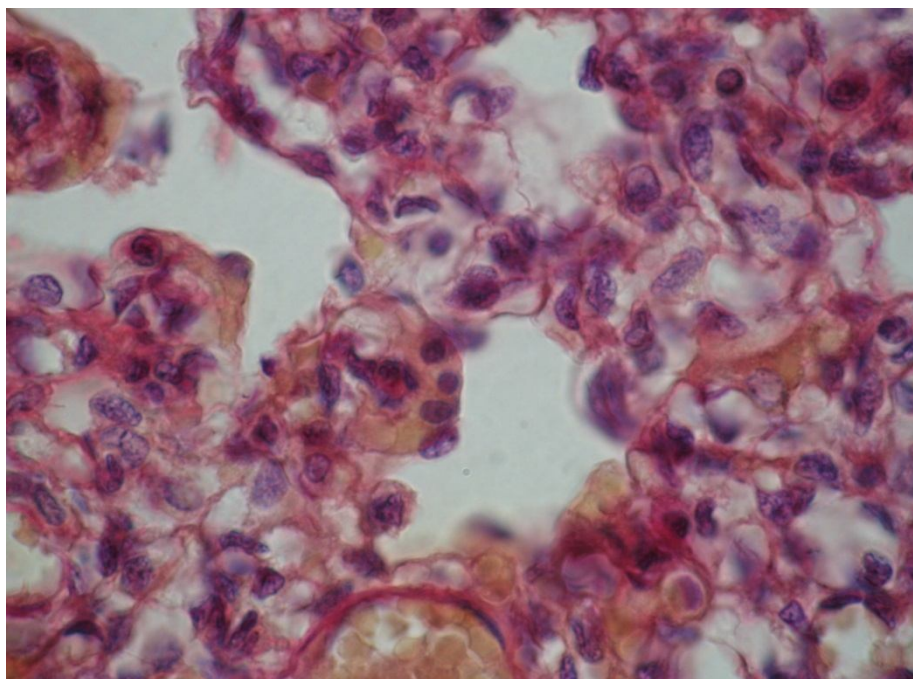


Рисунок 45 – Выраженный внутриальвеолярный отек и отек межалвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 1\,000$

В легких детей, умерших в течение 1-х двух суток через 12-14 часов от начала заболевания, ГМ в виде гомогенных и эозинофильных масс локализовались в бронхиолах, альвеолярных ходах, раскрытых альвеолах. Они имели лентовидную, сетчатую или рыхлокомковатую, обтурирующую форму (рисунки 46, 47, 48).

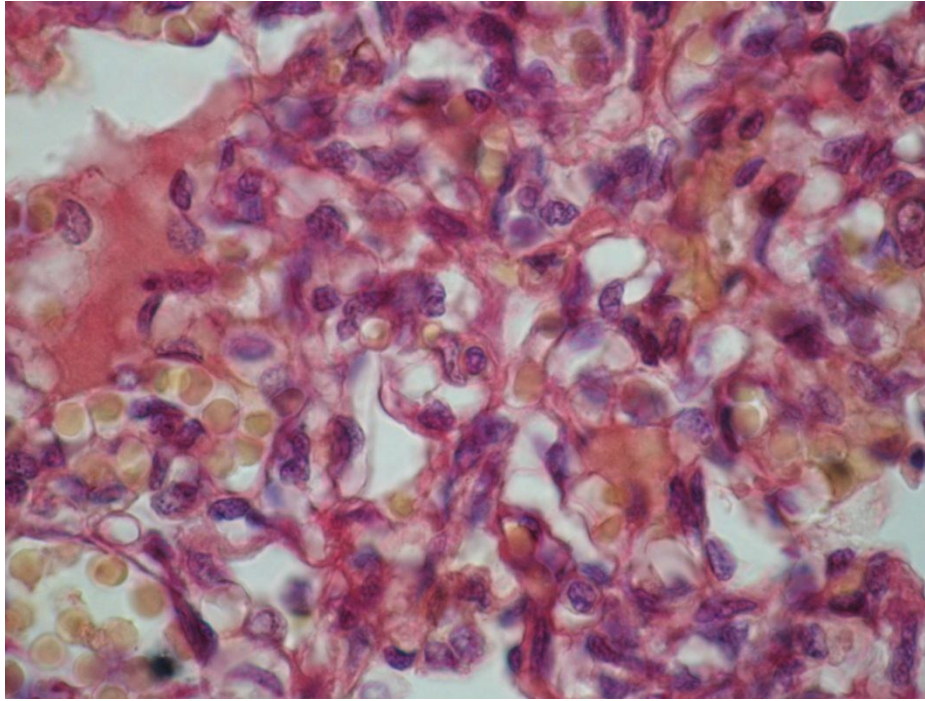


Рисунок 46 – Выраженный интерстициальный и очаговый внутриальвеолярный отек при гиалиновых мембранах. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 1\,000$

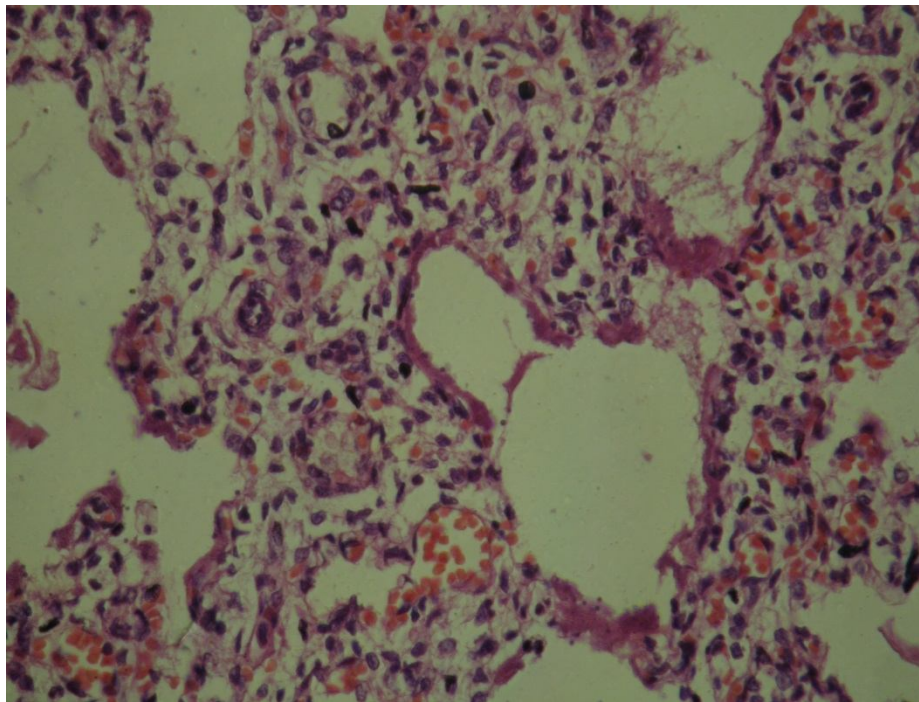


Рисунок 47 – Сетчатые и полукольцевидные гиалиновые мембраны в легких.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

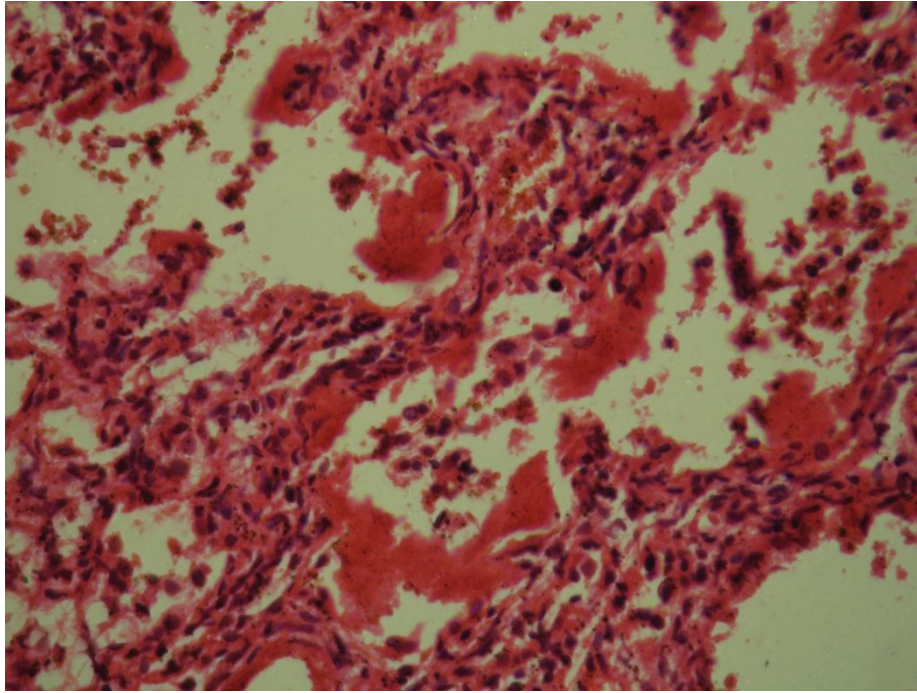


Рисунок 48 – Комковатые гиалиновые мембраны в легких.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

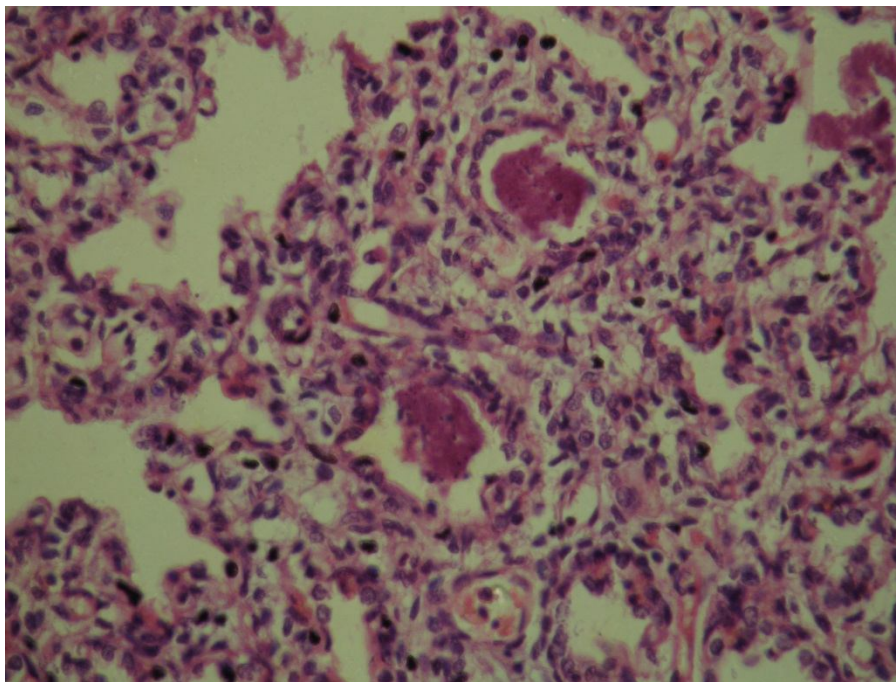


Рисунок 49 – Комковатые, обтурирующие гиалиновые мембраны в просвете
бронхиол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

Топография гиалиновых мембран была различной: они находились в просветах или выстилали стенки преимущественно терминальных отделов дыхательных путей, а также выявляли их в стенках и просветах альвеол (рисунок 49).

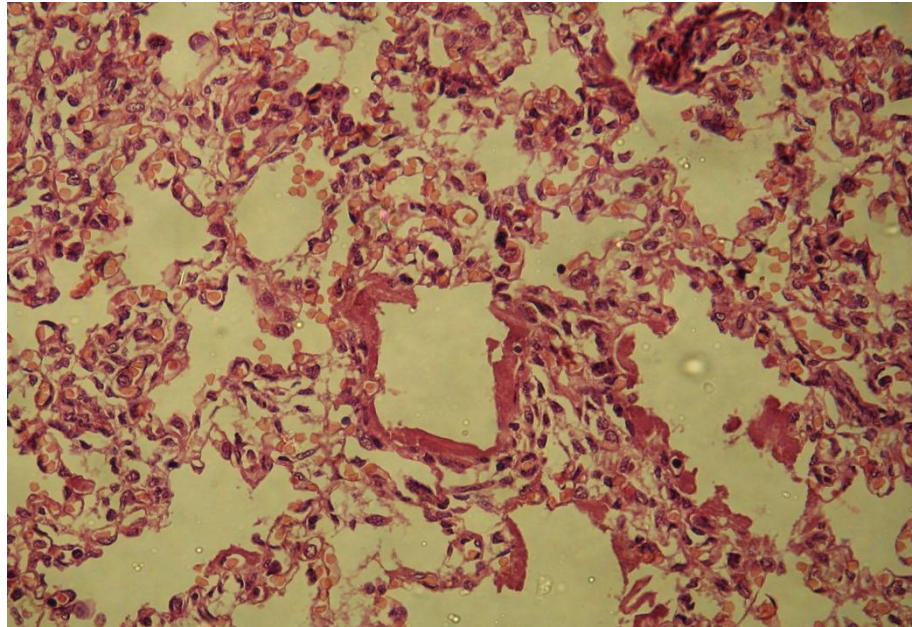


Рисунок 50 – Выстилающие гиалиновые мембраны в бронхиолах и альвеолярных ходах. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

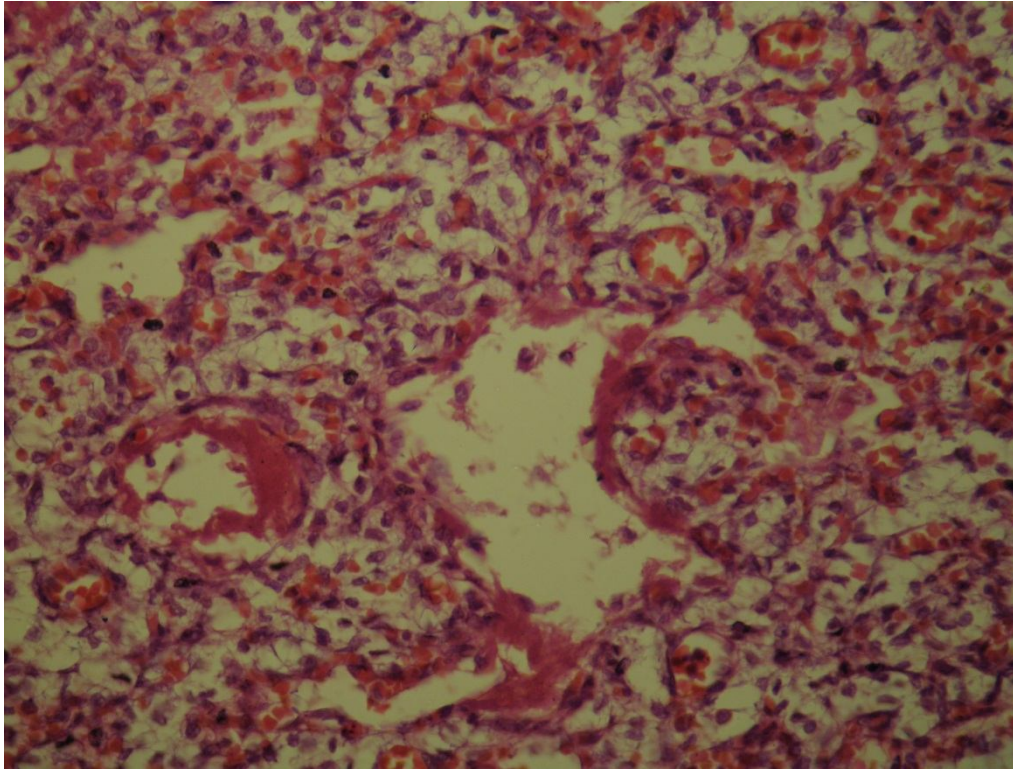


Рисунок 51 – Плотные выстилающие гиалиновые мембраны кольцевидной и полукольцевидной формы в альвеолярном ходе и альвеоле.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

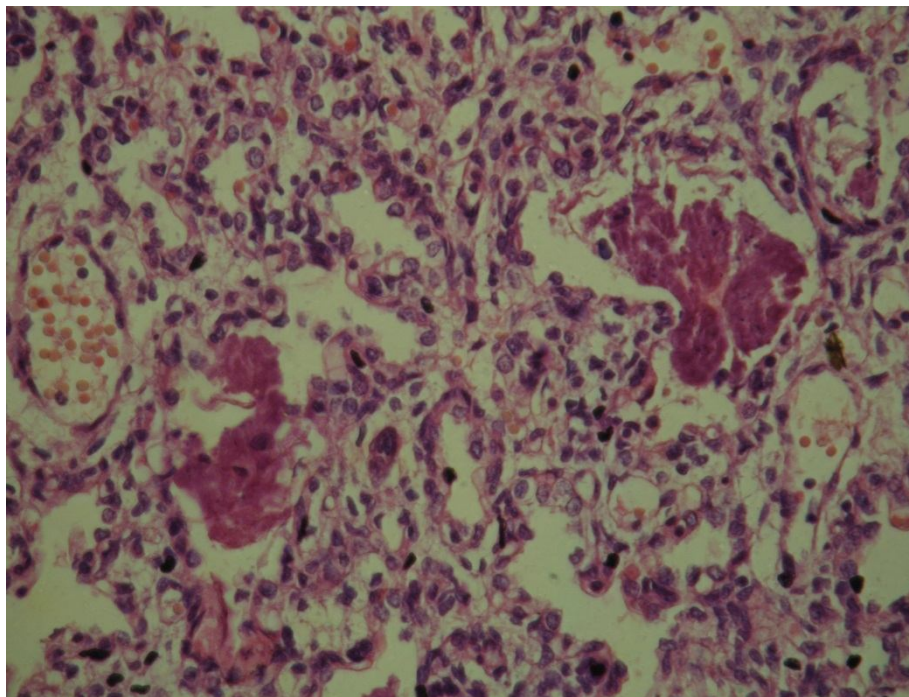


Рисунок 52 – Плотно-комковатые гиалиновые мембраны в просвете альвеол.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

В легких детей, умерших через 2–3 суток, обнаруживали более плотные гиалиновые мембраны кольцевидной, полукольцевидной и плотно-комковатой формы, которые носили более распространенный характер в респираторных отделах легких (рисунки 50, 51).

Наряду с расправленными альвеолами, в паренхиме легких выявлялись ограниченные или более распространенные очаги ателектазов (рисунок 52), в более поздние сроки большинство гиалиновых мембран подвергались фрагментации (рисунок 53).

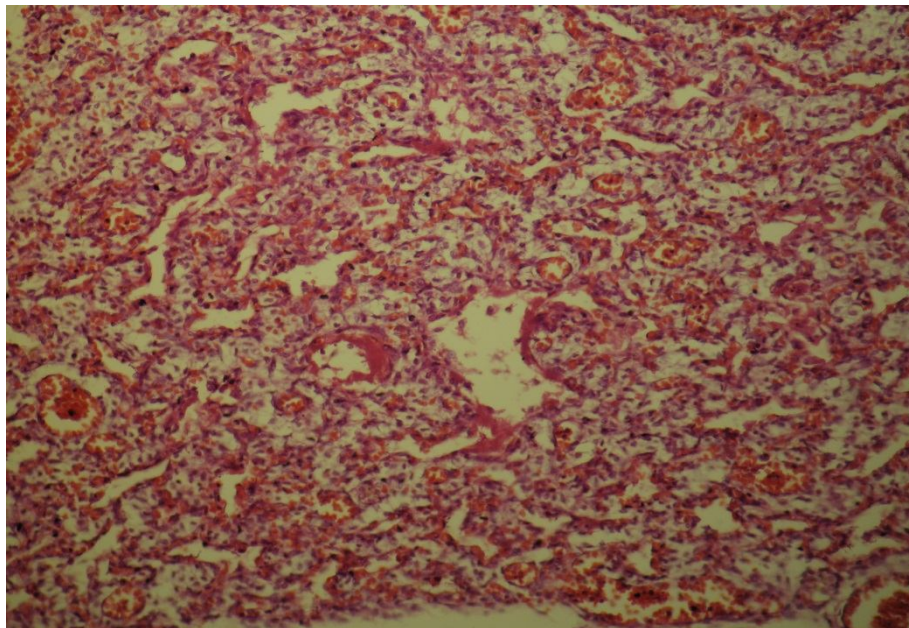


Рисунок 53 – Мелкие очаги ателектаза и гиалиновые мембраны в просвете расправленных альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

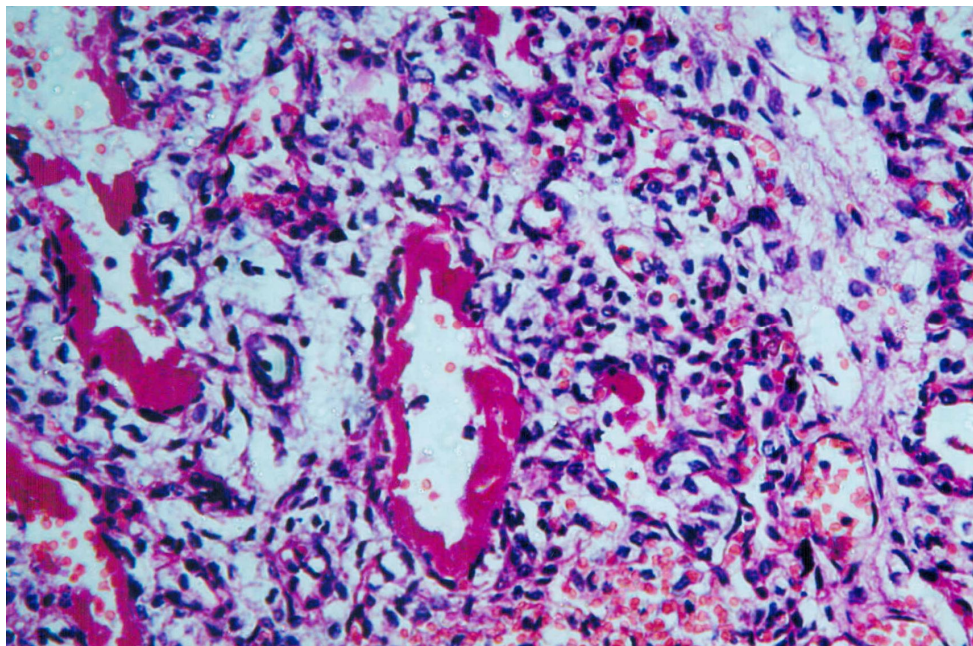


Рисунок 54 – Фрагментация гиалиновых мембран. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

В участках расправленной паренхимы был хорошо выражен периваскулярный отек. Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов набухали, округлялись, ядра становились гипохромными, волокнистые структуры адвентиции также набухали, частично расслаивались (рисунки 54, 55).

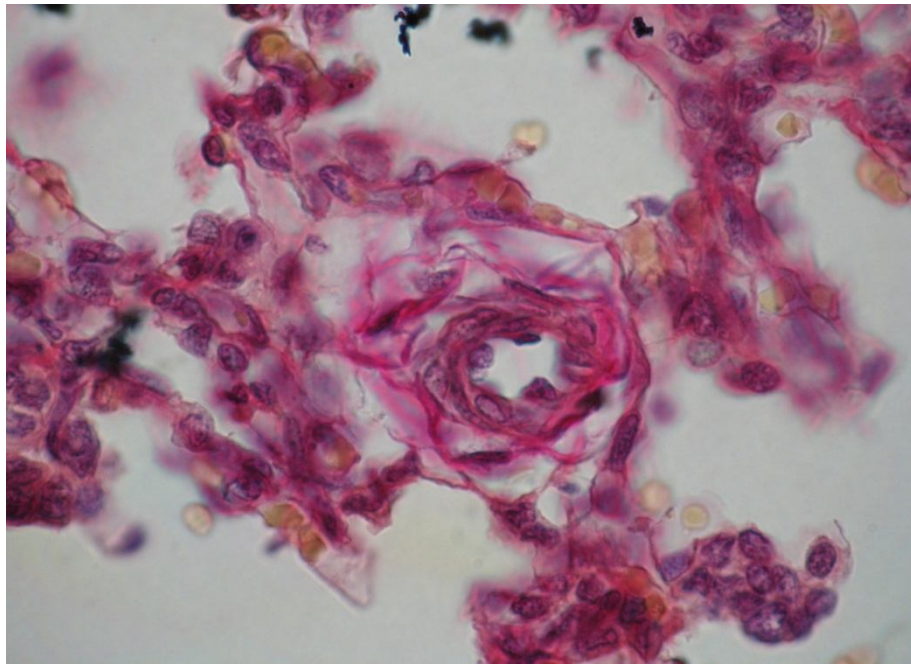


Рисунок 55 – Набухание и гипохроматоз ядер эндотелия артериолы, отек и очаговое расслоение волокнистых структур адвентиции.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 1\,000$

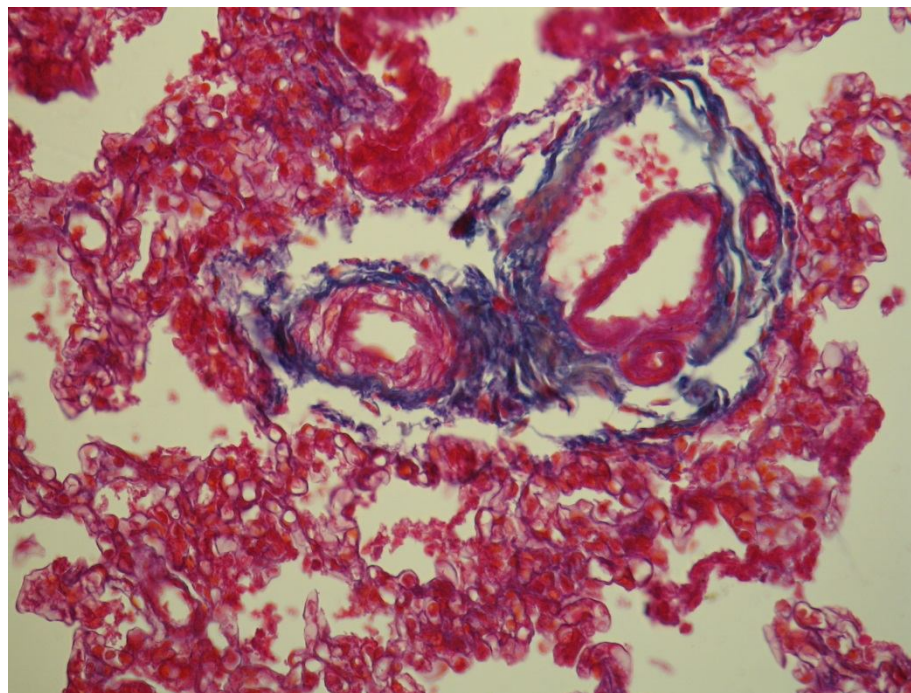


Рисунок 56 – Выраженный периваскулярный отек с диапедезом эритроцитов.

Окраска по Маллори. Ув. $\times 200$

Нами было также отмечено, что выстилающие гиалиновые мембраны могут лежать не только на эпителии, но и непосредственно на базальной мембране в участках некроза и десквамации эпителиальных клеток. При окраске по Шуенинову в 100 % случаев в составе гиалиновых мембран выявлялся фибрин (рисунок 57).

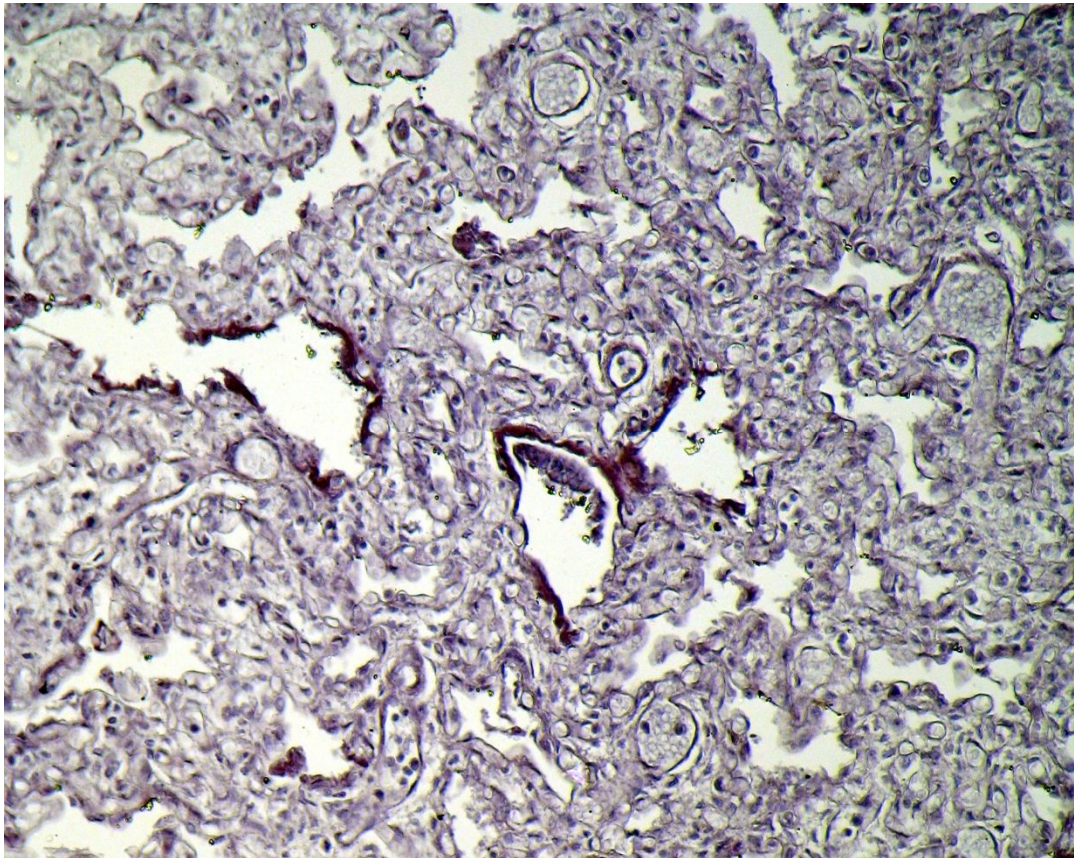


Рисунок 57 – Фибрин в составе гиалиновых мембран.

Окраска по Шуенинову. Ув. $\times 200$

3.6 Микро- и макроэлементный состав легких мертворожденных плодов и новорожденных детей, а также плацент женщин, постоянно проживающих в регионе Приаралья

Для определения химического состава был использован аутопсийный материал легких и плацент в 2-х группах: 1-ю группу составили 9 мертворожденных плодов, 2-ю группу – 9 умерших новорожденных

Приаральского региона Казахстана.

В качестве контрольных значений использовали показатели содержания аналогичных веществ в атмосферном воздухе Приаралья. Одним из наиболее часто встречающихся микроэлементов в воздушном бассейне Приаралья являлся кремний, содержание которого почти в 10 раз превышало (154,0 мкг/г) ($p < 0,001$) его содержание по сравнению с поселком Алатау Алматинской области. Вторым по уровню содержания макроэлементом в аэрозолях атмосферного воздуха являлся кальций, содержание которого было увеличено в 2 раза в сравнении с поселком Алатау. Содержание калия в аэрозолях воздушного бассейна достоверно было повышено (53,8 мкг/г) ($p < 0,01$) в 5,3 раза в сравнении с поселком Алатау. Содержание хлора в аэрозолях атмосферного воздуха почти в 6,8 раза было увеличено (50,8 мкг/г) в сравнении с контролем. Концентрация алюминия в воздухе составляла 49,5 мкг/г ($p < 0,001$), что в 4,8 раза превышало контроль. Концентрация железа в аэрозолях воздуха была в Приаралье и контроле и составляла 53,6 мкг/г. Следует отметить факт достоверного повышения содержания концентрации меди в аэрозолях воздуха (148,5 мкг/г) ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Содержание микроэлемента цинка в аэрозолях воздушного бассейна Приаралья (37,9 мкг/г) ($p < 0,001$) в 6 раз превышало контрольные цифры. Повышение содержания натрия – 33,9 мкг/г в аэрозолях атмосферного воздуха Приаралья в 5,8 раза превышало его содержание в сравнении с поселком Алатау. Содержание магния в аэрозолях атмосферного воздуха Приаралья (22,3 мкг/г) почти в 2 раза превышало контроль. Выявлено и повышенное содержание свинца в аэрозолях атмосферного воздуха Приаралья, что составило 28,3 мкг/г. Указанные показатели нами рассматривались как контрольные для сравнения с аналогичными показателями в исследуемых легких плодов и новорожденных и плацентах.

Всего определено 13 элементов, из которых биогенных макроэлементов было 7, биогенных микроэлементов – 2, тяжёлых металлов – 4. Результаты определения содержания макро- и микроэлементов, а также тяжелых металлов в плаценте и легких мертворожденных плодов ядерно-физическими методами

представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Содержание макро-, микроэлементов и тяжелых металлов (мкг/г) в плаценте и легких у мертворожденных плодов в перинатальный период в Приаралье

Химические элементы	Содержание химических элементов в атмосфере Приаралья (по данным Сейсебаевой Р. Ж. (2007))	Плацента мертворожденных	Легкие мертворожденных
Биогенные макроэлементы			
Фосфор	—	1 894	2 382*
Сера	61,6	2 326	1 211*
Кальций	154	1 717	371*
Магний	22,3	263	136*
Калий	53,8	1 521	2 736*
Натрий	33,9	1 325	1 143
Хлор	50,8	1 617	2 780*
Биогенные микроэлементы			
Алюминий	49,5	248	41*
Железо	53,6	134	261*
Элементы тяжёлых металлов			
Медь	148,5	< 6	< 3
Цинк	37,9	23	14*
Марганец	—	< 14	< 10
Никель	—	< 4	< 2
Примечание: * обозначены достоверные различия исследуемых показателей в плаценте и легких мертворожденных плодов по критерию Вилкоксона (Z).			

Учитывая, что в системе мать-плацента-плод плацента выполняет многообразные функции, в числе которых одна из основных – защитная функция, которая касается и проникновения химических элементов к плоду. В 1-й группе мертворожденных плодов исследование химического состава плаценты и легких

показало, что содержание ряда биогенных макроэлементов в легких превышало аналогичный показатель в плаценте: фосфора (на 26 %), калия (в 2 раза), хлора (в 1,7 раз); такая же тенденция отмечена в отношении биогенного микроэлемента – железа: содержание его в плаценте было меньшим, в сравнении с аналогичным показателем в легких в 2 раза.

Таким образом, содержание таких химических элементов как фосфор, калий, хлор и железо в легких мертворожденных плодов оказалось большим, чем в плаценте.

Результаты определения макро- и микроэлементов, а также тяжелых металлов в плаценте и легких умерших новорожденных ядерно-физическими методами представлены в таблице 4.

Содержание биогенных макроэлементов в плаценте в группе умерших новорожденных было значительно больше, в сравнении с таковым в легочной ткани, что демонстрирует роль плаценты в выполнении ее защитной функции в отношении плода. В то же время содержание ряда биогенных микроэлементов и тяжелых элементов, таких как алюминий, медь, марганец, никель, цинк, в легких превышало его содержание в плаценте новорожденных.

Выявленные при накоплении в тканях легких мертворожденных, умерших новорожденных и плаценты макроэлементы, микроэлементы и тяжёлые металлы (натрий, кальций, сера, калий, хлор, железо, алюминий, медь, цинк) были не только идентичными химическому элементному составу атмосферного воздуха Приаралья, но и их количество значительно превышало таковое в атмосферном воздухе.

Таблица 4 – Содержание макро-, микроэлементов и тяжелых металлов (мкг/г) в легких и плаценте умерших новорожденных в перинатальный период Приаралья

Химические элементы	Содержание химических элементов в атмосфере Приаралья (по данным Сейсебаевой Р. Ж. (2007))	Плацента новорожденных	Легкие новорожденных
Биогенные макроэлементы			
Фосфор	—	3 498	3 179
Сера	61,6	3 604	1 728*
Кальций	154	1 524	608*
Магний	—	437	204*
Калий	53,8	1 993	1 502
Натрий	33,9	1 653	1 192
Хлор	50,8	1 990	1 806
Биогенные микроэлементы			
Алюминий	49,5	247	522*
Железо	53,6	214	301*
Элементы тяжёлых металлов			
Медь	148,5	< 4	< 6
Цинк	37,9	31	24*
Марганец	—	< 9	13
Никель	—	< 3	< 4
Примечание: * обозначены достоверные различия исследуемых показателей в плаценте и легких новорожденных по критерию Вилкоксона.			

Известно, что химические вещества могут воздействовать на развитие плода, так как при поступлении их в организм беременной женщины, они могут проникать через плаценту и потенциально оказывать негативное воздействие на его развитие. Снижение защитных функций плаценты, под влиянием повреждающих экоагентов загрязненной внешней среды, обуславливает положение плода как первичной мишени для воздействия токсических химических веществ [10; 11]. Показано, что плацента не является непреодолимым

барьером для химических веществ: более 600 химических веществ способны проникать от матери к плоду через плаценту и, в той или иной степени, отрицательно влиять на его развитие [12].

Выявленное накопление химических элементов в плацентах и легких плодов и новорожденных свидетельствует о том, что макро-, микроэлементы и тяжелые металлы поступают в легкие через систему мать-плацента-плод, преодолевая плацентарный барьер при повышенной химической нагрузке вследствие повышенного загрязнения окружающей среды, что является характерным для зоны экологического неблагополучия Приаралья. Известно, что под влиянием ксенобиотиков в плаценте на фоне расстройств кровообращения нарушается созревание ворсин хориона, в базальной пластине появляются лимфомакрофагальные инфильтраты, снижается активность клеток макрофагального ряда, что ведет к развитию хронической плацентарной недостаточности. В результате ишемических изменений в плаценте возникают некрозы, и уменьшается число фетальных капилляров в ворсинах, что снижает барьерную функцию плаценты и способствует проникновению токсинов в организм плода [6].

Снижение или повышение содержания в клетках эссенциальных микроэлементов по сравнению с физиологически необходимым уровнем приводит к неблагоприятным внутриклеточным изменениям. Влияние токсических микроэлементов даже в самых ничтожных дозах может подавлять ферментативную активность, изменять третичную структуру разных типов нуклеиновых кислот, матричную активность ДНК. Учитывая, что содержание калия в легких и плаценте у мертворожденных значительно превышает показатели в атмосферном воздухе Приаралья, вероятно, что в исследованных органах развивается повреждение клеточных структур [13].

Анализ результатов полученных исследований демонстрирует, что накопления макроэлементов, микроэлементов и тяжелых металлов в плаценте и легких мертворожденных и новорожденных свидетельствовало о высокой опасности возникновения интоксикации уже во время внутриутробного развития плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере того, как накапливаются научные факты о взаимосвязи между здоровьем человека и состоянием окружающей среды, подтверждается, что развивающийся плод и новорожденные дети могут быть особенно уязвимыми в отношении воздействия окружающей среды и, в частности, влияния различных химических веществ и элементов [24; 34; 96; 202; 203]. Последствия такого воздействия для плода и детей зависят от токсичности, дозировки, времени и степени воздействия. Еще до рождения ребенка химические вещества могут проникать через плаценту и потенциально оказывать негативные влияния на развитие плода [81; 84; 204]. Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды на систему мать-плацента-плод может обуславливать патологию плодов и новорожденных детей с повышением уровня пре- и перинатальных потерь [113; 114].

В экологически неблагоприятном регионе Приаралья выявлена высокая частота репродуктивной патологии, повышенная заболеваемость и смертность новорожденных без выраженной в динамике тенденции к снижению [63; 64]. Экологически неблагоприятная обстановка в регионе Приаралья в течение многих лет оказывала негативное воздействие на состояние здоровья беременных женщин, плодов и новорожденных детей [30; 31; 192]. Выявлены прямые корреляционные связи между высоким уровнем техногенного загрязнения атмосферного воздуха и частотой развития патологических процессов в органах дыхания [205].

Поэтому изучение перинатальных потерь в регионе Приаралья с выяснением особенностей патоморфологических изменений в органах и тканях, состояния здоровья рожениц и влияния химических элементов окружающей среды с выявлением возможного накопления макро- микроэлементов и тяжелых металлов в системе плацента-плод-новорожденный является актуальным и приоритетным направлением, имеющим важное теоретическое и практическое значение. С этих позиций нами проведены клинические и морфологические

исследования перинатальных потерь в регионе Приаралья (г. Кызылорда и КЗО) с прицельным изучением патологии легких новорожденных детей, у большинства из которых при недоношенности развиваются клинические признаки нарушения дыхания.

Анализ перинатальных потерь 162 плодов и новорожденных (117 новорожденных и 45 плодов) за период 2003–2008 гг. показал, что одновременно с ростом рождаемости, увеличивается и мертворождаемость, которая возросла в 1,4 раза в 2008 году (год сравнения) по отношению к 2005 году в г. Кызылорде и КЗО.

Из 162-х наблюдений доношенные новорожденные составили лишь 11,8 %, недоношенные новорожденные – 60,5 % и мертворожденные – 27,7 %.

Мертворожденные в 80 % наблюдений (из 45 случаев) были недоношенными: при сроке гестации 22–27 недель они составили 75,5 %, при 28–31 неделе – 6,6 %, при 32–34 неделях – 4,4 %, при 35–37 неделях – 4,7 %, при 38–40 неделях – 8,8 %, из 8 доношенных – 2 мертворожденных имели массу 4 600,0 и 4 800,0 г, 15 мертворожденных из 45 исследованных имели массу от 1 000,0 до 2 000,0 г и остальные имели экстремально низкую массу тела от 500,0 до 999,0 г. 40 % недоношенных мертворожденных не соответствовали сроку гестации.

По данным литературы в 50 % мертворождений выявляется ЗВУР и многие из так называемых необъяснимых смертей ассоциированы именно с задержкой роста плода [116].

Таким образом, в наших наблюдениях выявлен высокий процент среди мертворожденных ЗВУР – 40 %. Подавляющее большинство перинатальных потерь пришлось на срок 22–27 недель гестации, 58,8 % составили мертворожденные от первой беременности и родов, что коррелирует с фактом, что 47,5 % женщин не наблюдались в женской консультации и 16 % встали на учет непосредственно перед родами.

Анализ состояния беременных женщин при мертворождениях выявил у 80,6 % из них анемию, у 81,3 % – хронический пиелонефрит, в 53,7 % –

носительство инфекции, в 38,3 % – хронический гастрит, в 14,9 % – сердечно-сосудистые заболевания и в 3,6 % – эндокринную патологию. Течение беременностей в 53,2 % осложнилось гестозами (преэклампсии), в 43,7 % сопровождалось многоводием, 17,8 % – маловодием, в 50,8 % – хронической фетоплацентарной недостаточностью. Осложненное течение родов в 30,2 % сопровождалось безводным периодом с продолжительностью более 72-х часов, в 26,6 % была проведена операция кесарево сечения. Таким образом, ретроспективный анализ перинатальных потерь выявил как рост рождаемости в регионе Приаралья в исследуемые годы, так и рост мертворождений. У рожениц в высоком проценте наблюдений отмечалась соматическая патология, осложнения беременности и родов, оперативное вмешательство – кесарево сечение, ХПН.

Причиной мертворождаемости в подавляющем большинстве наблюдений (87,1 %) явилась антенатальная асфиксия плода.

Кислородная недостаточность является основным патогенетическим фактором, который приводит к нарушению функций организма плода, обменных процессов и в конечном результате – возникновению терминального состояния.

Анализ перинатальных потерь в КЗО и г. Кызылорде за исследованные годы также выявил рост перинатальной смертности к 2008 г. Перинатальная смертность в КЗО и г. Кызылорде была более высокой в 2003 и 2004 годах в сравнении с 2005 годом, значительно снизилась в 2007 году и в 2008 году увеличилась в 0,8 раза в сравнении с 2005 годом.

Из 117-ти новорожденных доношенные составили 16,4 % при сроке гестации 37–40 недель. У недоношенных новорожденных (83,6 %) в 40,1 % выявлены проявления ЗВУР, из них 19,5 % новорожденных при сроке гестации 35–37 недель имели массу тела от 1 900,0 до 2 200,0 г, 6 % при гестации 32–34 недели имели массу тела 1 600,0–2 000,0 г, 5,3 % при гестации 28–31 неделя имели массу 1 000,0–1 500,0 г и 9,3 % при сроке гестации 22–27 недель имели массу ниже 999,0 г. Пик недоношенности новорожденных (66,3 %) приходился на срок гестации 28–34 недели.

Известно, что при изучении популяции доношенных новорожденных в

г. Москве, ЗВУР составила 67,4 на 1 000 детей, а у недоношенных новорожденных – 179,5 на 1 000 родившихся детей. В развивающихся странах, имеющих более высокую частоту новорожденных с низкой массой тела, ЗВУР достигает 40–70 %, в экономически развитых странах ЗВУР может составлять от 30 до 40 % [180; 185; 182; 186; 189]. Таким образом, наши показатели по ЗВУР у недоношенных новорожденных Приаралья несколько превышают известные в литературе данные.

Причиной смерти доношенных новорожденных в 36,8 % явились множественные врождённые пороки развития, в 26,3 % – внутриутробная инфекция, в 23,3 % – родовая травма и в остальных случаях – другие заболевания.

Причиной смерти недоношенных новорожденных клинически в 62,2 % явились респираторные нарушения, перинатальное поражение центральной нервной системы – 11,2 %, родовая травма – 6,1 %, множественные врождённые пороки развития – 11,2 %.

Комплексный анализ состояния здоровья рожениц и акушерского анамнеза показал наличие анемии у 75,9 % рожениц, хронического пиелонефрита в 76,5 %, носительство инфекции – 33,9 %, эндокринной патологии – 5,8 %, из патологии беременности: гестозы – 41,9 %, ХПН – 40,9 %, угроза прерывания беременности – 45,6 %, многоводие – 32,7 %, преждевременное излитие околоплодных вод – 30,2 %. Кесареву сечению подверглись женщины в 16,7 %.

В большинстве случаев (38,8 %) дети родились от первой беременности и первых родов, при этом 47,9 % всех рожениц не наблюдались во время беременности, 21,5 % встали на учет в консультацию непосредственно перед родами, что обусловило позднее обследование беременных или его отсутствие, запоздалое проведение профилактических и лечебных мероприятий по предупреждению перинатальной патологии.

Таким образом, ретроспективный анализ показал, что в регионе Приаралья в исследуемые годы имела тенденция к росту перинатальной смертности с высоким процентом недоношенных беременностей, преждевременных родов и задержкой внутриутробного развития. Факторами риска преждевременных родов

явились соматические заболевания рожениц, осложнения беременности, родов, ХПН.

В наших собственных исследованиях мертворождение плодов (41) при патоморфологическом исследовании были в подавляющем большинстве случаев диагностированы как следствие антенатальной асфиксии (78 %) с характерной морфологической картиной гипоксии (асфиксии). Внутриутробная гипоксия плодов имела преимущественно хроническое течение, обусловленное многими факторами: соматической патологией беременных женщин, а также патологией беременности, включающих многолетнюю анемию, хронический пиелонефрит, гестозы (преэклампсия), эндокринные заболевания, преимущественно щитовидной железы, носительство цитомегаловирусной инфекции и вируса простого герпеса, преэклампсию, эклампсию, хроническую плацентарную недостаточность. Острая ante- и интранатальная гипоксия были вызваны такими причинами, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, центральное предлежание плаценты, длительный безводный период, ригидность мягких тканей шейки матки у рожениц старше 45–50 лет, преэклампсия и эклампсия. 63 % антенатальных потерь (из 41 наблюдения) составили недоношенные плоды со сроком гестации от 22-х до 31 недели.

К настоящему времени в развитых странах выявлены многие факторы риска мертворождений, наиболее распространенными из которых являются соматические и генитальные заболевания матери, социально-экономические факторы, включая экологические, нарушения роста плода, ожирение женщин до беременности, возраст матери старше 30 лет, наличие в анамнезе мертворождений и др. [115; 122]. Известно, что при гестозах (преэклампсиях) антенатальные потери составляют от 3,2 до 19,9 %, и преэклампсия рассматривается как высокий фактор риска развития маточно-плацентарной апоплексии с отслойкой плаценты и внутриутробной гибелью плода [140]. В наших наблюдениях при недоношенных мертворождениях в 25 % случаев у рожениц развивалась преэклампсия.

Аутопсийное исследование на макро- и микроскопическом уровне в 63 %

выявило признаки незрелости и глубокой незрелости плодов. 1/4-я часть плодов были мацерированы, что затрудняло патоморфологическую диагностику в связи с частичным или резко выраженным аутолизом внутренних органов, обусловленным свойством биологических объектов разлагать гидролитическим путем собственные структуры на разном уровне [194].

Характерные морфологические изменения легких включали тотальный ателектаз, узкощелевидные нерасправленные альвеолы, аспирацию элементов околоплодных вод (лануго, комочков мекония, слизи, чешуек эпидермиса плода). Выявлялись признаки нарушения кровообращения в сосудах микроциркуляции с диапедезными геморрагиями в респираторной паренхиме легких.

Патологоанатомический анализ 117 новорожденных в 83,6 % выявил рождение недоношенных детей. Тяжесть их состояния находилась в прямой зависимости от срока гестации, основным клиническим проявлением патологического состояния являлся синдром дыхательных расстройств с нарушением акта дыхания, картина которого разворачивалась в первые часы и сутки жизни.

При патоморфологическом исследовании легких 40 новорожденных детей, проживших от десятков минут до 3–7 суток, выявлено, что 55 % из них были глубоко- и недоношенными. У 11 % недоношенных имелась экстремально низкая масса тела с весом менее 1 000,0 г. Согласно ряду исследований, перинатальная смертность маловесных новорожденных может достигать 81,7 % [206] и существует ряд причин, обуславливающих тяжесть патологии новорожденных с чрезвычайно низкой массой тела. К ним относятся следующие положения, что все основные органы находятся в состоянии гестационной морфофункциональной незрелости, которая усугубляется патологическими факторами, приведшими к невынашиванию беременности, и не обеспечены структурно центральные, межорганные и местные регуляторные механизмы, реализующие адаптационные возможности новорожденного [196].

Из 40 новорожденных в 75 % причиной летального исхода явилась патология легких невоспалительной природы – ателектазы и гиалиновые

мембраны с фоновым состоянием – недоношенность с морфо-функциональной незрелостью органов, что совпадает с результатами исследований других авторов, но превышает процентный показатель [148; 149; 151; 169; 179]. Патологические состояния новорожденных перинатального периода с дыхательными нарушениями по нашим данным и данным других авторов развиваются под влиянием заболеваний матери, патологического течения беременности, острой и хронической плацентарной недостаточности, патологического течения родов [155; 198]. У недоношенных детей при преждевременных родах при наличии у матери таких состояний, как гипоксия и гиперкапния, нарушаются дыхательные движения плода, что может обусловить дыхательные расстройства в перинатальном периоде [149; 156; 199].

Микроскопическое изучение легких новорожденных, умерших при первичных ателектазах, выявило их полисегментарное и доленое распространение. Гистологическая структура стенок внутрилегочных воздухоносных путей соответствовала сроку гестации с особенностями строения у глубоконедоношенных новорожденных с дефицитом эластических и коллагеновых волокон, недоразвитием гладких мышц, незначительным количеством белково-слизистых желез в дыхательных путях. У всех новорожденных с ателектазами в дыхательных путях прослеживалась очаговая или массивная десквамация эпителиальных клеток слизистой оболочки вплоть до терминальных бронхиол.

МАП недоношенных новорожденных, особенно глубоконедоношенных, были представлены широкими прослойками рыхлой соединительной ткани, в них располагались полнокровные сосуды с расширенными просветами, выявлялись периваскулярные диапедезные кровоизлияния, межклеточный и межволоконистый отек.

В междольковых тонкостенных сосудах венозного типа отмечалось резко выраженное расширение просветов, полнокровие, отек стенок, эластические мембраны нередко имели фестончатый вид.

В адвентиции перибронхиальных артерий и внутريدольковых артериол при

окраске по Маллори выявлялись изменения эластических волокон с очагами набухания, утолщения, скрученности и участками расщепления волокон, развивался периваскулярный отек, десквамация эндотелиальных клеток с адгезией эритроцитов к интиме в участках, лишенных эндотелия.

Сосуды венозного типа имели тонкие стенки с хорошо выраженными эластическими мембранами фестончатого вида, эндотелиальные клетки располагались на тонкой подэпителиальной мембране, в наружном слое определялись волокнистые структуры. Сосуды были полнокровны, просветы их расширены, отек стенок и периваскулярный отек были выявлены в более чем 60 % наблюдений.

У глубоконедоношенных новорожденных (22–25 недель) была выявлена выраженная незрелость легочной паренхимы с присутствием нерасправленных альвеолярных ходов, множественных образований железистого и тубулярного характера, выстланных кубическим эпителием и разделенных широкими прослойками рыхлой соединительной ткани.

У недоношенных детей со сроками гестации более 27 недель паренхима легких имела более дифференцированное, альвеолярное строение. Распространенный ателектаз просматривался на значительном протяжении, в некоторых участках группы альвеол были расправлены, но большинство имели щелевидную форму.

У всех исследованных недоношенных новорожденных в клинике наблюдали СДР, поэтому проводилась ИВЛ. В изученном нами материале легких новорожденных, проживших более 2-х суток, были выявлены начальные проявления бронхо-легочной дисплазии (БЛД), развитие которых связано в основном с токсическим действием вдыхаемого кислорода. БЛД включала такие морфологические изменения как появление бронхиолоэктазий, дистрофические и некротические изменения с десквамацией бронхоцитов, клеток альвеолярного эпителия, интерстициального и внутриальвеолярного отека.

Одним из признаков проявления БЛД в нашем материале явились своеобразные формы ателектазов, известных в научных исследованиях как

звездчатые и муаровые [153; 200]. Картина «звездчатого» ателектаза гистологически включает в себя бронхиолоэктазии с расширением альвеолярных ходов и спавшихся альвеол и является результатом механического воздействия ИВЛ с жесткими параметрами.

Гистологический и макроскопический анализ легких новорожденных при недоношенной беременности с различными сроками гестации, которым патологоанатомически был выставлен диагноз – болезнь гиалиновых мембран, выявил следующие структурные особенности легких: в МАП просветы сосудов МЦР были расширены, полнокровны, в просветах наблюдалась реакция сладжирования форменных элементов крови, диапедез эритроцитов, резко полнокровные капилляры выступали в просвет альвеол в виде микропетель.

В легких детей, умерших в течение первых двух суток через 12–14 часов от начала заболевания, ГМ в виде гомогенных и эозинофильных масс локализовались в бронхиолах, альвеолярных ходах, раскрытых альвеолах. Они имели лентовидную, сетчатую или рыхлокомковатую форму.

Топография ГМ была различной: они находились в просветах или выстилали стенки преимущественно терминальных отделов дыхательных путей, а также выявлялись в стенках и просветах альвеол.

В легких детей, умерших спустя 2–3 суток, обнаруживались более плотные гиалиновые мембраны кольцевидной, полукольцевидной и плотно-комковатой формы, которые носили более распространенный характер в респираторных отделах легких.

Наряду с расправленными альвеолами, в паренхиме легких выявлялись ограниченные или более распространенные очаги ателектазов, в более поздние сроки большинство гиалиновых мембран подвергались фрагментации.

При окраске по Шуенинову в 100 % случаев в составе гиалиновых мембран выявлялся фибрин. Известно, что в составе ГМ также определяются в высоком количестве тирозин-а₁-антитрипсин и 3-компонент комплемента.

Для уточнения причин мертворождений и смерти новорожденных детей перинатального периода, нами патоморфологическому исследованию были

подвергнуты плаценты соответствующих женщин, постоянно проживающих в Приаральском регионе.

В плацентах женщин при мертворождениях выявлялась морфология декомпенсированной формы ХПН в 50 % случаев. В исследовании плацент мы использовали классификацию нарушений в плаценте, которая широко применяется в СНГ, предложенную М. В. Федоровой и Е. П. Калашниковой с выделением первичной и вторичной плацентарной недостаточности. В наших наблюдениях в 100 % имела вторичная плацентарная недостаточность, которая развивается после 16 недель беременности [202].

При ХПН у матерей, чьи новорожденные дети умерли в перинатальном периоде с клиническими признаками СДР, были выявлены гистологически проявления субкомпенсированной и декомпенсированной форм ХПН.

При субкомпенсированной форме имелись варианты патологической незрелости в вариантах промежуточных дифференцированных ворсин, диссоциированного созревания котиледонов, а при декомпенсированной форме ХПН – ранние варианты патологической незрелости ворсин – промежуточные незрелые ворсины или преобладали хаотичные склерозированные ворсины. Кроме ХПН, в некоторых наблюдениях, преимущественно мертворождений, обнаруживались воспалительные процессы в плаценте в форме децидуита и мембранита.

Известно, что под влиянием ксенобиотиков на состояние здоровья беременных и новорожденных, в плаценте на фоне нарушения кровообращения изменяется созревание ворсин хориона, в базальной пластине появляются лимфогистиоцитарные инфильтраты, снижается активность клеток макрофагального ряда. В результате ишемических изменений в плаценте возникают некрозы и уменьшается число фетальных капилляров, что снижает барьерную функцию плаценты и способствует проникновению токсинов в организм ребенка [203].

Таким образом, патоморфологический анализ легких новорожденных детей Приаралья, умерших в перинатальном периоде, показал, что основной патологией

новорожденных при развитии клиники СДР явились заболеваниями легких невоспалительной природы. Значительное число новорожденных были недоношенными с морфо-функциональной незрелостью легких, и в 85 % они умерли в течение первой недели жизни. У матерей умерших новорожденных в период беременности были широко распространены такие заболевания, как анемия, пиелонефрит, вирусные инфекции, нередко – преэклампсия, у большинства женщин имели место хроническая декомпенсированная и субкомпенсированная формы плацентарной недостаточности с задержкой внутриутробного развития плода и рождением маловесных детей.

Для уточнения причинно-следственной связи между возможным накоплением химических элементов в легочной и плацентарной ткани мертворожденных и новорожденных детей региона Приаралья были использованы ядерно-физические методы исследования. Показано, что в легких мертворожденных плодов и умерших новорожденных региона Приаралья подэпителиальный отек и десквамация эпителиоцитов бронхов носили распространенный характер, достигая терминальных бронхиол. В этой связи, вероятно, что накопление в плаценте, а также в тканях и органах плода таких элементов, как фосфор, калий и хлор, участвующих в водно-электролитном обмене клетки, способствовало не только повреждению плаценты с развитием плацентарной недостаточности, но и поражению легких плода невоспалительной природы (первичные ателектазы, болезнь гиалиновых мембран) [14]. Так, были установлены особенности изменений отдельных компонентов системы лёгочного сурфактанта (снижение на 10–25 %) у часто болеющих детей 3–7 лет при длительном комплексном воздействии промышленных загрязнителей атмосферы г. Иваново Московской области [15].

Учитывая, что было выявлено накопление ряда химических элементов, можно предполагать, что сформировались так называемые полимикроэлементозы, где существенную роль играют несколько микроэлементов или их дисбаланс с рядом макроэлементов. Известно, что они существуют в стёртых формах с минимальной клинической симптоматикой, вызывая мало изученные формы

биогеохимической патологии [6].

Таким образом, ядерно-физическими методами выявлено накопление макроэлементов: фосфора, серы, магния, кальция, натрия и хлора, микроэлемента кремния и тяжелого металла цинка в плацентарной ткани новорожденных; кальция и марганца в плаценте мертворожденных, а также фосфора, алюминия, железа и марганца в легких новорожденных; калия и хлора в легких мертворожденных. Выявленные химические макро-, микроэлементы и тяжелые металлы накапливались в плацентарной и легочной ткани новорожденных, превышая содержание их в плацентарной и легочной ткани мертворожденных.

Полученные результаты являются свидетельством накопления биогенных макроэлементов, микроэлементов и тяжёлых металлов, как в плаценте, так и в легких мертворожденных плодов и новорожденных детей.

Согласно данным А. П. Авцына и др. [6] снижение или повышение содержания в клетках эссенциальных микроэлементов по сравнению с физиологически необходимым уровнем приводит к неблагоприятным внутриклеточным изменениям. Влияние токсических микроэлементов даже в самых ничтожных дозах подавляет ферментативную активность, изменяет не только третичную структуру разных типов нуклеиновых кислот, но и матричную активность ДНК.

Известно, что общий онтогенетический принцип токсического действия катионов тяжелых металлов заключается в замещении активных ионов магния неактивными катионами других тяжелых металлов. При этом установлено, что в наибольшей степени страдает синтез сложных ферментных белков [209].

Свинец поражает гемоглобинпоэз, угнетает внедрение железа в порфириновое кольцо [210]. Цинк является коферментом многих ферментов, повреждает преимущественно мезенхимные структуры, вызывает геморрагический синдром и дефицит иммунитета, увеличивает эмбриональную смертность [211]. В эксперименте показаны токсические свойства хрома, вызывающие гистохимические изменения в структурах кровеносных сосудов, в клетках печени [51; 52]. Высокие концентрации тяжелых металлов в

депонирующих биосредах, в частности, в плаценте, свидетельствуют о выраженной токсической нагрузке в течение всей беременности. Поэтому исследование содержания солей тяжелых металлов в биологической среде – плаценте как индикатора опасности химической нагрузки приобретает особую актуальность и является важной медико-экологической задачей [212].

Анализируя результаты полученных исследований, необходимо отметить, что наличие в плаценте и легких мертворожденных и новорожденных детей накопления макроэлементов, микроэлементов и тяжелых металлов, свидетельствует о высокой опасности возникновения интоксикации уже во время внутриутробного развития плода. До рождения ребенка химические вещества могут воздействовать на развитие плода, так как во время беременности химические вещества, которые поступают в организм матери, могут проникать через плаценту и потенциально оказывать негативное воздействие на его развитие [213]. Выявленное нами накопление химических элементов в плацентах и легких плодов и новорожденных детей свидетельствует о том, что макро-, микроэлементы и тяжелые металлы поступают в легкие через систему мать-плацента-плод, преодолевая плацентарный барьер при повышенной химической нагрузке вследствие повышенного загрязнения окружающей среды, что является характерным для зоны экологического неблагополучия Приаралья.

ВЫВОДЫ

1. Основными причинами смерти новорожденных в перинатальном периоде в Приаралье явились: пневмопатии (P22-P28) (болезнь гиалиновых мембран, ателектаз легких, аспирационный синдром) в 62,2 %, перинатальное поражение центральной нервной системы (P008-P009) – 11,2 %, врождённые пороки развития были выявлены у 11,2 %, родовая травма (P10-P15), внутрижелудочковые и субарахноидальные кровоизлияния обнаружены у 6,1 %. Умершие новорожденные в 83,6 % были недоношенными, в 40 % сочетавшиеся с ЗВУР. Основной нозологической формой у умерших недоношенных новорожденных явилась пневмопатия (первичные ателектазы и болезнь гиалиновых мембран) – 71,8 %.

Преимущественной нозологической формой при мертворождаемости являлась антенатальная гипоксия (асфиксия) плода, обусловленная в основном соматической патологией беременных женщин, патологией беременности и развитием декомпенсированной формы ХПН, из них недоношенные мертворожденные составляли 80 % наблюдений, в том числе с ЗВУР в 21 % наблюдений.

2. Патоморфологические проявления пневмопатий у недоношенных новорожденных в регионе Приаралья характеризовались распространенной (вплоть до терминальных бронхиол) десквамацией эпителиоцитов, повреждением эндотелиоцитов сосудов с их десквамацией и оголением базальной мембраны, с выраженным геморрагическим синдромом, ранним формированием при применении ИВЛ бронхо-легочной дисплазии со своеобразными формами ателектазов – звездчатых и муаровых.

3. В плаценте беременных и легких мертворожденных плодов, постоянно проживающих в регионе Приаралья, накапливаются макроэлементы: фосфор, сера, натрий, магний, хлор; микроэлементы: алюминий, железо, кремний, а также тяжелые металлы: цинк, марганец. Увеличенное содержание в легких фосфора, калия, хлора, железа, в сравнении с плацентой, свидетельствует о

снижении защитной функции плаценты и участии указанных элементов в развитии структурных изменений плаценты, увеличивая риск развития ХПН, и патологии легких.

4. В плаценте и легких новорожденных, в регионе Приаралья, накапливаются макроэлементы: фосфор, сера, натрий, магний, хлор; микроэлементы: алюминий, железо, кремний, а также тяжелые металлы: цинк, марганец. Увеличенное содержание в легких алюминия, железа, цинка в сравнении с плацентой, свидетельствует о снижении защитной функции плаценты и участии химических элементов в патогенезе невоспалительных заболеваний легких новорожденных, увеличивая риск развития первичных ателектазов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленное накопление макро-, микроэлементов и тяжелых металлов в легких плодов, новорожденных и плацентах женщин, постоянно проживающих в Приаралье, может служить основанием для расширения мер профилактики ante- и перинатальных потерь с учетом влияния химических элементов на систему мать-плацента-плод.

2. Преобладание респираторных заболеваний у новорожденных требует применение новейших методов лечения и профилактики ателектаза легких и болезни гиалиновых мембран, обуславливающих большую часть синдрома дыхательных расстройств у новорожденных перинатального периода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГБ	–	аэрогематический барьер
АК	–	альвеолярные клетки
АМ	–	альвеолярные макрофаги
БГМ	–	болезнь гиалиновых мембран
БЛД	–	бронхо-легочная дисплазия
ВПР	–	врожденные пороки развития
ГМ	–	гиалиновые мембраны
ЗВУР	–	задержка внутриутробного развития
ИСП МС	–	индукционно-связанная плазма с масс-сепарацией
ИЯФ РК	–	институт ядерной физики Республики Казахстан
КЗО	–	Кзылординская область
МАП	–	межалвеолярные перегородки
МВПР	–	множественные врожденные пороки развития
МЦР	–	микроциркуляторное русло
НМТ	–	низкая масса тела
ПА	–	первичные ателектазы
ПДК	–	предельно допустимая концентрация
СДР	–	синдром дыхательных расстройств
ТМ	–	тяжелые металлы
УППБ	–	угроза преждевременного прерывания беременности
ХПН	–	хроническая плацентарная недостаточность
ЭНМТ	–	экстремально низкая масса тела
Al	–	алюминий
Ca	–	кальций
Cl	–	хлор
Cr	–	хром
Cu	–	медь
Fe	–	железо

K	– калий
Mg	– магний
Mn	– марганец
Na	– натрий
Ni	– никель
P	– фосфор
Pb	– свинец
PIXE	– рентгеновский анализ с протонным возбуждением
S	– сера
Si	– кремний
Sr	– стронций
Ti	– титан
Zn	– цинк

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов, Ф. М. Пестициды и репродуктивное здоровье / Ф. М. Абдурахманов, А. П. Кирющенков // *Акушерство и гинекология*. – 1999. – № 4. – С. 13–15.
2. Абдурахманов, Д. Т. Роль апоптоза гепатоцитов и клеточных факторов его регулирования в прогрессировании хронического гепатита В / Д. Т. Абдурахманов, Е. А. Коган, С. М. Демура // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2005. – № 2. – С. 42–46.
3. Авдеева, Р. А. Пневмопатии как причина СДР и их исход у недоношенных новорожденных / Р. А. Авдеева, Э. Ф. Старых // *Российский педиатрический журнал*. – 2011. – № 1. – С. 12–14.
4. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 384 с.
5. Авцын, А. П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А. П. Авцын. – М. : Медицина, 1991. – С. 385–397.
6. Авцын, А. П. Принципы классификации заболеваний биогеохимической природы: Т. XXV / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, Л. С. Строчкова. – М. : Медицина, 1988. – С. 4–10.
7. Агапонова, Т. А. Перинатальная патология и здоровье детей / Т. А. Агафонова, Т. В. Баутина ; под ред. Н. П. Шабалова. – Л., 1988. – С. 15–19.
8. Агасаров, Л. Г. Образование эндогенного пирогена мононуклеарными фагоцитами / Л. Г. Агасаров, Л. В. Сорокин, И. К. Уханова // *Бюллетень эксперимент. биол. мед.* – 1984. – № 7. – С. 24–26.
9. Агафонова, Т. А. Перинатальная патология здоровья детей / Т. А. Агафонова, Т. В. Баутина ; под ред. Н. П. Шабалова. – Л., 1988. – С. 15–19.
10. Айтбембет, Б. Н. Накопление вредных химических веществ в организме беременных женщин региона Приаралья / Б. Н. Айтбембет,

С. К. Нурбаев, Г. Т. Арыстанова // Астана медициналық журналы. – 1999. – № 3. – С. 127–128.

11. Амирова, В. Р. Характеристика кандидозной инфекции у новорожденных высокого перинатального риска/ Г. Т. Амирова // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 1. – С. 12–14.

12. Амирова, В. Р. Характеристика кандидозной инфекций у новорожденных высокого перинатального риска / В. Р. Амирова // Российский педиатрический журнал – 2002. – № 1. – С. 12–14.

13. Андреева, М. В. Причинно-следственные связи репродуктивного здоровья работниц химического производства и состояния их потомства / М. В. Андреева, Л. К. Квартовкина // Актуальные проблемы гигиены : сб. науч. тр. : (материалы всерос. науч. конф.). – Казань : Медицина, 1999. – С. 136–138.

14. Архангельский, А. В. О частоте и морфологии ДВС-синдрома у детей в раннем неонатальном периоде / А. В. Архангельский, Г. Н. Маслякова // Архив патологии. – 1996. – № 5. – С. 61–63.

15. Арыстанова, Г. Т. Гигиеническая характеристика качества объектов окружающей среды в зоне экологической катастрофы Приаралья : автореф. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Арыстанова Г. Т. – Алматы, 2000. – 31 с.

16. Асади Мобархан, С. М. Использование метода полимеразной цепной реакции в диагностике вирусных инфекций у новорожденных детей / С. М. Асади Мобархан, М. М. Саматова, Д. Н. Дегтяров // Вестник РАМН. – 2003. – № 9. – С. 37–39.

17. Асади Мобархан, С. М. Использование метода полимеразной цепной реакции в диагностике вирусных мнфекций у новорожденных детей / С. М. Асади Мобархан, М. М. Саматова, Д. Н. Дегтярев // Вестник РАМН. – 2003. – №9. – С. 37–39.

18. Атаниязова, О. А. Репродуктивная функция женщин в регионе Аральского экологического кризиса : автореф. ... д.ра мед. наук. : 14.00.01 / Атаниязова Орал Аминовна ; Науч. центр акуш., гин. и перинат. РАМН. – Москва, 1996. – 36 с.

19. Атчабаров, Б. А. Концепция восстановления экологического равновесия в зоне Аральского моря/ Б. А. Атчабаров, Т. Ш. Шарманов. – Алматы, 1992. – С. 36–40.
20. Ахмадеева, Э. Н. Особенности колонизации новорожденных грибами *Candida* в условиях перинатального центра / Э. Н. Ахмадиева, В. Р. Амирова, З. Г. Габидуллин // Педиатрия. – 2000. – № 3. – С. 17–19.
21. Ахмадеева, Э. Н. Особенности колонизации новорожденных грибами *Candida* в условиях перинатального центра / Э. Н. Ахмадеева, В. Р. Амирова, З. Г. Габдуллин // Педиатрия. – 2000. – № 3. – С. 17–19.
22. Базелюк, Л. Т. Влияние экологических факторов на здоровье детского населения / Л. Т. Базелюк, Г. А. Кулкыбаев, С. А. Бекеева // Здоровоохранение Казахстана. – 1998. – № 5–6. – С. 70–73.
23. Балтаева, А. О. Изучение влияние неблагоприятных гигиено-экологических факторов на смертность детского населения (на материалах Восточно-Казахстанской области) : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.07 / Балтаева А. О. – Алматы, 2001. – 124 с.
24. Банников, А. Г. Охрана окружающей среды и рациональное использование природных ресурсов : статистический сборник / А. Г. Банников. – М., 1996. – С. 16–21.
25. Бапаева, Г. Б. Частота невынашивания беременности в экологически неблагоприятном регионе / Г. Б. Бапаева, С. А. Ибраев // Экологические проблемы Туркестанского региона : сб. науч. тр. : (материалы междунар. конф.) – Туркестан, 2002. – С. 381–382.
26. Баранов, А. А. Окружающая среда и здоровье / А. А. Баранов // Педиатрия. – 1997. – № 5. – С. 5–6.
27. Клинико-морфологическая характеристика плаценты при артериальной гипертензии / И. В. Баринава [и др.] // Мать и дитя : материалы 9-го рос. форума. – М., 2009. – С. 34–36.
28. Морфологические изменения в плаценте при диффузном токсическом зобе (Клинико-анатомические сопоставления) / И. В. Баринава [и др.] // Клинико-

морфологические аспекты эндокринопатий : материалы 2-й всерос. конф. – Белгород, 2006. – С. 42–43.

29. Особенности беременности при диффузном токсическом зобе: клиническое течение и морфологические изменения плаценты / И. В. Барина [и др.] // Российский вестник Акушерство и гинекология. – 2006. – № 3. – С. 23–25.

30. Роль внутриутробной инфекции в структуре антенатальных потерь по данным патологоанатомического отделения МОНИИАГ за 1996-2006 гг. / И. В. Барина [и др.] // конференция По инфекционной патологии : материалы науч.-практ. конф. / НИИ морфологии человека РАМН – М., 2007. – С. 12.

31. Роль инфекционного поражения плаценты в структуре антенатальных потерь по данным патологоанатомического отделения МОНИИАГ за 1996–2005 гг. / И. В. Барина [и др.] // Мать и дитя : матер. рос. форума. – М., 2009. – С. 29–30.

32. Структура антенатальных потерь по материалам патологоанатомического отделения Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии за 1996-2007 гг. / И. В. Барина [и др.] // Нерешенные вопросы охраны здоровья внутриутробного плода : материалы Респ. науч.-практ. конф. – Екатеринбург, 2008. – С. 7–10.

33. Влияние шестивалентного хрома на сурфактантную систему легких Т. Б. Бегалин [и др.] // Гигиена труда и профзаболевания в химической промышленности Казахстана. – Алматы, 1987. – С. 156–158.

34. Безнощенко, Г. Б. Внутриутробные инфекции (вопросы диагностики и лечебной практики) : прак. пособие / Г. Б. Безнощенко, Т. И. Долгих, Г. В. Кривчик. – М. : Медицинская книга, 2003. – 88с.

35. Бекмухамбетова, А. А. Состояния здоровья, течение беременности и родов у женщин Приаралья / А. А. Бекмухамбетова, А. М. Доцанова, С. М. Хасанов // Охрана репродуктивного здоровья женщины. – Алматы, 1996. – С. 37–41.

36. Белинская, А. М. Особенности патологоанатомического исследования маловесных детей и постановки патологоанатомического диагноза : методическая

рекомендация / А. М. Белинская, Е. В. Дунаева, Н. В. Черепкова. – Алматы, 2003. – 327 с.

37. Биркун А. А. Морфология пневмопатии и их значение в развитии асфиксии новорожденных / А. А. Биркун, А. И. Олейник // Архив патологии. – 1976. – № 8. – С. 40–46.

38. Состояние сурфактанта легких при их незрелости / А. А. Биркун [и др.] // Архив патологии. – 1990. – № 2. – С. 10–14.

39. Большаков, А. М., Дмитриев А. Д. Вклад факторов окружающей среды в особенности онтогенетических процессов / А. М. Большаков, А. Д. Дмитриев // Гигиена и санитария. – 1993. – № 6. – С. 75–77.

40. Бонашевская, Т. И. Морфобioхимические аспекты оценки изменений в фетоплацентарной системе под влиянием загрязнений атмосферного воздуха / Т. И. Бонашевская, Т. Г. Ламентова, П. И. Цапок // Гигиена и санитария. – 1994. – № 9. – С. 4–7.

41. Бонашевская, Т. И. Структурно-функциональные изменения плаценты под влиянием атмосферных загрязнений / Т. И. Бонашевская, Т. Г. Ламентова, Г. С. Шмаков // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1990. – № 2. – С. 72–76.

42. Бровкова, Е. И. Факторы и условия, влияющие на процесс инфицирования плода на ранних сроках беременности / Е. И. Бровкова, И. С. Сидорова, А. А. Воробьев // Вестник РАМН. – 2004. – № 1. – С. 48–50.

43. Бродский, В. Я. Клеточная полплоидия. Пролиферация и дифференцировка / В. Я. Бродский, И. В. Урываева. – М. : Наука, 1981. – 260 с.

44. Брюхин, Г. В. Роль экспериментального поражения печени матери в развитии физиологической незрелости потомства / Г. В. Брюхин, М. Л. Сизоненко // Бюллетень эксперим. биол. мед. – 2012. – Т. 154, № 11. – С. 544–546.

45. Бубнова, Н. И. Болезнь гиалиновых мембран новорожденных детей (идиопатический синдром расстройства дыхания новорожденных) / Н. И. Бубнова // Архив патологии. – 1987. – № 4. – С. 79–85.

46. Бубнова, Н. И. К вопросу о пато- и морфогенезе болезни гиалиновых мембран новорожденных детей / Н. И. Бубнова // III Всесоюз. науч. конф. детских патологоанатомов : тез. док. – Харьков, 1985. – С. 55–57.
47. Бубнова, Н. И. О пато- и морфогенезе невоспалительных заболеваний легких недоношенных детей / Н. И. Бубнова // Вестник АМН СССР. – 1990. – № 5. – С. 34 – 36.
48. Букунова, А. Ш. Гигиеническая оценка влияния тяжелых металлов на репродуктивное здоровье женщин в условиях промышленного города Усть-Каменгорска : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Букунова Альмира Шошановна – Караганда, 2006. – 21 с.
49. Бульвахтер, Л. А. Кандида-инфекция и беременность. Формирование факторов риска внутриутробного кандидоза / Л. А. Бухвальтер, О. В. Писарева // 9-й Всесоюзный съезд дерматовенерологов : тез. докл. – Алма-Ата, 1991. – С. 154–155.
50. Бурдули, Г. М. Репродуктивные потери / Г. М. Бурдили, О. Г. Фролова. – М. : Триада-Х, 1997. – 188 с.
51. Быстрых, В. В. Комплексная гигиеническая оценка загрязнения окружающей среды промышленного города и показателей здоровья новорожденных : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.07 / Быстрых В. В. – Оренбург, 1995. – 23 с.
52. Любименко, В. А. Асфиксия новорожденных / В. А. Любименко, А. Б. Пальчик. – М. : Медпресс-информ, 2003. – 368с.
53. Клинико-иммунологические изменения в организме рабочих в условиях производства хромовой солей / Н. В. Варзина [и др.] // Проблемы гигиены труда, профпатологии и токсикологии в горнодобывающей и металлургической промышленности. – М., 1985. – С. 26–29.
54. Вейбель, Э. Р. Морфометрия легких человека / Э. Р. Вейбель. – М. : Медицина, 1970. – 176 с.

55. Веккер, Н. Р. Роль факторов окружающей среде в перинатальной патологии / Н. Р. Веккер, Н. П. Сетко, Б. Н. Антоненко // Гигиена и санитария. – 2001. – № 3. – С. 29–31.
56. Вельтищев, Ю. Е. Синдром дыхательных расстройств (респираторный дистресс-синдром) у новорожденных / Ю. Е. Вельтищев, Г. М. Дементьева // Вестник АМН СССР. – 1990. – № 7. – С. 51–54.
57. Ветров, В. В. Значения синдрома эндогенной интоксикации в патогенезе гестоза / В. В. Ветров, Л. А. Пестряева // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 3–9.
58. Виноградов, А. П. Химический элементный состав организмов и периодическая система Д.Н. Менделеева / Тр. Биохим. Лаб. АН СССР, 1935. – Вып. 3. – С. 3–30.
59. Власюк, В. В. Патология головного мозга у детей при инфекциях, гипоксически-ишемических поражениях и пороках развития / В. В. Власюк. – СПб. : ЛЕМА, 2012. – 160 с.
60. Власюк, В. В. Родовая травма и перинатальное наоушение мозгового кровообращения / В. В. Власюк. – СПб. : Нестор-История, 2009. – 252 с.
61. Волкова, Н. А. Изучение мутагенной активности никеля при пероральном поступлении / Н. А. Волкова, И. А. Карплюк // Вопросы питания. – 1990. – № 3. – С. 74–76.
62. Волкова, О. В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О. В. Волкова, М. И. Пекарский. – М. : Медицина, 1976. – 413 с.
63. Володин, Н. Н. Цитокины и преждевременные роды / Н. Н. Володин, А. Г. Румянцев, Е. Б. Владимирская // Педиатрия. – 2001. – № 4. – С. 72–77.
64. Володин, Н. Н. Иммунология перинатального периода: Проблемы и перспективы / Н. Н. Володин, М. В. Дегтярева // Педиатрия. – 2001. – № 4. – С. 4–8.
65. Вьюшина, А. В. Перекисное окисление белков в сыворотке крови у пренатально стрессированных животных / А. В. Вьюшина, И. Г. Герасимова,

М. А. Флеров // Общая патология и патологическая физиология. – 2004. – Т. 138, № 7. – С. 41–44.

66. Гагаев, Ч. Г. Патология пуповины / Ч. Г. Гагаев ; под ред. В. Е. Радзинского. – М. : ГЭОТАР-Медия, 2011. – 96 с.

67. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияния на организм / Р. С. Гильденскиольд [и др.] // Гигиена и санитария. – 1992. – № 5–6. – С. 6–9.

68. Гичев, Ю. П. Здоровье человека как индикатор экологического риска промышленных регионов / Ю. П. Гичев // Вестник РАМН. – 1995. – № 8. – С. 52–54.

69. Глуховец, Б. И. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – М. : Медпресс-информ, 2006. – 240 с.

70. Глуховец, Б. И. Внутриутробная смерть плода: нозология, этиология, диагностика : тез. монографии / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – СПб., 2010. – 90 с.

71. Глуховец, Б. И. Внутриутробные гематогенные инфекции / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – СПб., 1999. – 48 с.

72. Глуховец, Б. И. Патология последа / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – СПб. : Грааль, 2002. – 448 с.

73. Глуховец, Н. Г. Диагностика фетоплацентарной недостаточности при позднем прерывании беременности: метод. рекомендации / Н. Г. Глуховец, Б. И. Глуховец. – СПб., 1994. – 35с.

74. Говорка, Э. Плацента человека / Э. Говорка ; пер. с польск. – Варшава : Пол. гос. мед. изд-во, 1970. – 471 с.

75. Чопикашвили, Л. В. Генетико-гигиенические аспекты воздействия тяжёлых металлов на организм человека и животных : автореф. дис. ... д-ра. биол. наук. : 00.03.15 / Чопикашвили Лидия Васильевна ; Науч.-иссл. ин-т экол. чел. и гигиен. окр. сред. им. А. Н. Сысина РАМН. – М., 1993. –36 с.

76. Использование системы мать-плод-новорожденный для изучения комбинированного действия пестицидов и других химических веществ / Е. И. Гончарук [и др.] // Гигиена и санитария. – 1996. – № 6. – С. 4–7.

77. Горный, Б. Э. Течение и исходы беременности в условиях атмосферных загрязнений / Э. Б. Горный // Комплексные гигиенические исследования в районах интенсивного освоения : материалы докл. всесоюз. конф. – Новокузнецк, 1994. – С. 37.

78. Грибова, И. А. О значении морфологического исследования крови при разных уровнях воздействия свинца / И. А. Грибова, Ю. П. Евшалко // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1983. – № 2. – С. 22–27.

79. Губина, О. С. Морфологические изменения гематоплацентарного барьера при экзогенной и эндогенной интоксикации : автореф. дис. ... докт. мед. наук. : 14.00.15 / Губина О. С. – Новосибирск, 1999. – 46 с.

80. Гулькевия, Ю. В. Патология последа человека и ее влияние на плод / Ю. В. Гулькевич, М. Ю. Маккавеева, Б. И. Никитов. – Минск, 1968.

81. Гурьева, В. М. Артериальная гипертензия у беременных : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Гурьева Вера Маратовна ; Моск. обл. науч.-иссл. ин-т акуш. и гин. – Москва, 2008. – 48 с.

82. Дегтяров, Д. Н. Патологические последствия воздействия на человеческий плод неблагоприятных факторов окружающей среды / Д. Н. Дегтяров, С. О. Рогаткин, Н. Н. Володин // Экология человека. – 1994. – № 1. – С. 85–93.

83. Дементьева, Г. М. Пульмонологические проблемы неонатологии / Г. М. Дементьева // Российский вестник перинатологии. – 2004. – № 3. – С. 6–12.

84. Дементьева, Г. М. Клинико-патогенетическая характеристика и критерии диагностики задержки роста и развития у новорожденных : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Дементьева Г. М. – М., 1984. – 42 с.

85. Дементьева, Г. М. Пульмонология детского возраста: Проблемы и решения / Г. М. Дементьева, И. И. Рюмина // Медицина. – 2001. – № 1. – С. 16–23.

86. Влияние загрязнений атмосферного воздуха на морфофункциональные показатели плаценты / Е. С. Детюк [и др.] // Гигиена и санитария. – 2001. – № 6. – С. 10–12.

87. Динерман, А. А. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития / А. А. Динерман. – М., 1980. – 50 с.
88. Динерман, А. А. Накопление свинца в плаценте и эмбрионе при его введении беременным самкам / А. А. Динерман, Н. А. Рождественская // Свинец в окружающей среде : сб. межинститутских тр. / под ред. Г. И. Сидоненко, П. А. Золотова. – М., 1978. – С. 63–77.
89. Диперман, И. В. Роль загрязнения окружающей среды в нарушениях эмбрионального развития / И. В. Диперман. – М., 1980. – С. 167–169.
90. Дмитриев, Д. А. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на частоту мертворождений в промышленном городе / Д. А. Дмитриев // Гигиена и санитария. – 2000. – № 5. – С. 7–9.
91. Дорохова Н. Ф. Особенности бронхолегочной патологии у детей в регионах экологического неблагополучия : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Дорохова Наталия Федоровна ; НИИ педиатрии РАМН. – Москва, 1996. – 235 с.
92. Цхай, В. Б. Перинатальные аспекты хронической фетоплацентарной недостаточности при внутриутробном инфицировании : автор. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Цхай Виталий Борисович ; Краснояр. гос. мед. акад. – Томск, 2000. – 40 с.
93. Дыбан, А. П. Очерки патологической эмбриологии человека / А. П. Дыбан. – Л. : Медгиз, 1959. – 229 с.
94. Дэвис, П. А. Бактериальные инфекции плода и новорожденного / П. А. Дэвис, Л. А. Готоферс ; пер. с англ. – М. : Медицина, 1987. – 496 с.
95. Ерохин, В. В. Сурфактантная система легких / В. В. Ерохин // Архив патологии. – 1973. – № 9. – С. 3–10.
96. Ершов, Ю. А. Механизмы токсического действия неорганических соединений / Ю. А. Ершов, Т. В. Плетнева. – М. : Медицина, 1989. – 272 с.
97. Есипова, И. К. Респираторный дистресс-синдром / И. К. Есипова // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 8–12.

98. Есипова, И. К. Ателектаз легких (патологическая анатомия и патогенез) / И. К. Есипова, М. В. Евстигнеева // Сов. Медицина. – 1982. – №8. – С. 68–73.

99. Ешуткин, Г. Д. О некоторых причинах снижения сурфактанта при пневмопатиях новорожденных / Г. Д. Ешуткин, А. Г. Аллавердиян, Н. А. Симонян // Журнал exper. и клиничес. медицины. – 1985. – № 4. – С. 376–380.

100. Жуковец, А. В. О легочных гиалиновых мембранах у новорожденных детей / А. В. Жуковец, А. В. Нежинцева // Вопросы охраны материнства и детства. – 1978. – № 4. – С. 41–45.

101. Свинец в системе мать-новорожденный как индикатор опасности нагрузки в районах экологического неблагополучия / Н. В. Зайцева [и др.] // Гигиена и санитария. – 2002. – № 4. – С. 45–46.

102. Золотов, П. А. Экспериментальный микросатурнизм его общетоксические, гонадатропные и эмбриотропные проявления / П. А. Золотов, Г. А. Хмелевская ; под ред. Г. И. Сидоненко, П. А. Золотова // Свинец в окружающей среде : сб. межinst. науч. тр. / Ростовс. гос. мед. инст. – М., 1978. – С. 37–38.

103. Золотов, П. А. Изменение генеративной функции организма животных в эксперименте при хронической ингаляционной заправке пылью неорганических свинецсодержащих веществ. Токсикология новых химических веществ и гигиена труда при их производстве и применении / П. А. Золотов, Г. А. Хмелевская, П. А. Хван // Сб. науч. тр. Ростовс. гос. мед. инст. – Ростов-на-Дону, 1974. – Т. XVII. – С. 99–112.

104. Ивановская, Т. Е. Актуальные вопросы пре- и перинатальной патологии / Т. Е. Ивановская // Перинатальная патология и тератология. – 1980. – № 3. – С. 17–19.

105. Ивановская, Т. Е. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка : рук. для врачей в 2 т. Т. 2 / под ред. Т. Е. Ивановский, Л. В. Леоновой. – М. : Медицина, 1989. – 416 с.

106. Инструкция по внедрению критериев живорожденности и мертворожденности, рекомендованных всемирной организацией здравоохранения в пилотных регионах Казахстана. – Алматы, 2002. – С. 98.

107. Ишамкулов, М. Ш. Загрязнение почв массивов орошения Приаралья : отчет института почвоведения НАН РК / М. Ш. Ишамкулов. – Алматы, 1995. – 235 с.

108. Казачков, В. И. Модифицирующее действие свинца на эмбриотоксичность кадмия / В. И. Казачков, З. М. Гасимова, Л. Ф. Астахова // Гигиена и санитария. –1992. – № 2. – С. 60–63.

109. Карлсон, Б. Основы эмбриологии по Пэттену / Б. Карлсон ; пер. с англ. – М. : Мир, 1983. – 189 с.

110. Каширина, Е. Состояние сурфактантной системы легких при перинатальной патологии / Е. Каширина, Г. В. Белов // III Всесоюз. науч. конф. детских патанатомов : тез. докл. – Харьков, 1985. – С. 92–93.

111. Каюпова, Н. А. Проблемы экологической репродуктологии / Н. А. Каюпова, М. Н. Шарифканова, Н. М. Мамедалиева // Акушерство, гинекология и перинатология. – 2001. – № 1–2. – С. 3–6.

112. Кирющенко, А. П. Влияние вредных факторов на плод / А. П. Кирющенко. – М. : Медицина, 1978. – 216 с.

113. Кислюк, Г. И. Транспорт макро- и микроэлементов в системе мать-плацента-плод при различном течении беременности / Г. И. Кислюк – М. : Медицина, 1992. – С. 126–130.

114. О роли свинцовой интоксикации в развитии патологии матери и ребенка в условиях крупного промышленного города / Г. И. Кислюк [и др.] // Новые лечебно-диагностические технологии в акушерстве, гинекологии и перинатологии : материалы международн. научн.-практ. конф. – Караганда, 2004. – С. 112–113.

115. Кислюк, Г. И. Внутриутробная интоксикация свинцом у новорожденных г. Караганды / Г. И. Кислюк, Г. Ж. Мусина, А. В. Скальный // Экология и здоровье детей : сб. материалов III Республ. научн.-практ. конф. – Астана, 2000. – С. 23–25.

116. Кислюк, Г. И. Внутриутробная интоксикация свинцом у новорожденных г.Караганды / Г. И. Кислюк, Г. Ж. Мусина, А. В. Скальный // Педиатрия и детская хирургия Казахстана. – 2000. – № 4. – С. 49–50.

117. Кислюк, Г. И. Роль тяжелых металлов в патологии беременности и новорожденности в условиях крупного промышленного города / Г. И. Кислюк, А. В. Скальный // Экологическая безопасность городов : тез. докл. науч-практ. конф. – СПб., 1993. – С. 50–51.

118. Зависимость степени мутагенной активности никельсодержащей пыли от дозы и времени в микроядерной тесте / А. А. Кисляев [и др.] // Вестник РАМН. – 1990. – № 9. – С. 71–72.

119. Клейменова Н. В. Пневмопатии новорожденных к этиологии и патогенезу / Н. В. Клейменова // Всесоюз. науч. конф. детских патологоанатомов, 3-й : тез. докл. – Харьков, 1985. – С. 123–124.

120. Клейменова, Н. В. Морфологические и патогенетические различия дыхательных расстройств у новорожденных детей в первые сутки жизни по данным состава трахеобронхиальных смывов / Н. В. Клейменова // Архив патологии. – 1999. – № 4. – С. 31–35.

121. Кожин, А. А. Комплексная оценка токсичности антропогенного загрязнения окружающей среды при экологическом ранжировании территории / А. А. Кожин, В. Е. Закруткин // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 2. – С. 9–13.

122. Колесников, С. И. Влияние атмосферных загрязнений на систему мать-плацента-плод / С. И. Колесников, М. Ф. Савченко, И. Т. Решетникова // Экологическая безопасность городов : тез. докл. науч-практ. конф. – СПб., 1993. – С. 52–53.

123. Копейчик, Л. А. К вопросу о повышенной чувствительности организма к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды в период беременности / Л. А. Копейчик, А. Р. Судаков // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2002. – № 2. – С. 34–35.

124. Королева, Л. И. Морфофункциональные особенности плаценты при внутриутробном инфицировании ДНК-вирусами доношенных новорожденных детей / Л. И. Королева, А. В. Колобов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. 23, № 3. – С. 30–36.
125. Косарев, А. Н. Арал, который мы теряем: Экология Аральского моря / А. Н. Косарев // Земля и Вселенная. – 2003. – № 2. – С. 10–12.
126. Кошматов, Е. Т. Аральское море – вчера, сегодня и завтра / Е. Т. Кошматов, Е. А. Сахаева. – Алматы, 2002. – С. 11–13.
127. Кризис Аральского моря. Предложения по оказанию помощи, Всемирный Банк, Алматы, 29 марта 1993. – С. 7–14.
128. Куанова, Л. Б. Морфологическая характеристика изменений коры головного мозга при хроническом комбинированном воздействии токсических веществ окружающей среды через систему мать-плод / Л. Б. Куанова // Экология и здоровье детей : сб. материалов III республ. научн.-практ. конф. – Астана, 2000. – С. 27–28.
129. К патогенезу повреждения сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных новорожденных детей / Г. Н. Кузьменко [и др.] // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 9-й : тез. докл. – М., 1999. – 339 с.
130. Анализ связей вредных факторов окружающей среды с нарушениями репродуктивной функции женщин и развития плода / Д. В. Кузьмин [и др.] // Экологические и медицинские проблемы возникновения донозологических и патологических состояний в условиях мегаполиса : материалы первой межд. науч. конф. – СПб., 2005. – С. 62–64.
131. Ламли, Дж. Эпидемиология недоношенности. Недоношенность / Дж. Ламли ; пер. с англ. под ред. В. В. ХЮ, Э. К. Вуда. – М. : Медицина, 1991. – С. 9–39.
132. Оценка отдельных параметров катаболизма легочного сурфактанта при тяжелом респираторном дистресс-синдроме у недоношенных новорожденных

детей / Р. М. Ларюшина [и др.] // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 9-й : тез. докл. – М., 1999. – 339 с.

133. Линева, О. И. Влияние экологического неблагополучия на течение беременности, родов, состояние плодов и новорожденного / О. И. Линева, С. В. Циркан // Экология и здоровье человека : тез. докл. всерос. науч.-прак. конф. – Самара, 1995. – С. 57–58.

134. Литвинов, Н. Н. Комбинированное действие эмбриотоксических и тератогенных химических факторов окружающей среды : обзор / Н. Н. Литвинов, В. Н. Крачков // Гигиена и санитария. – 1994. – № 11. – С. 80–82.

135. Логинов, Л. П. Особенности поражения дыхательных путей, вызванные ингаляцией дыма / Л. П. Логинов, М. В. Баринова, Ф. Б. Скрипль // Современные средства первой помощи и методы лечения ожоговой болезни : тез. докл. конф. – М. 1991. – С. 245–247.

136. Мажитова, З. Х. Экологически зависимые болезни у детей Приаралья (Клиника, патоморфогенез, диагностика, лечение и реабилитация) : монография / З. Х. Мажитова. – Алматы : Санат, 2007. – С. 136–160.

137. Малкова, Е. М. Клинико-морфологические критерии и патогенез синдрома дыхательных расстройств у новорожденных детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09, 14.00.16 / Малкова Елена Михайловна ; Сиб гос мед ун-т. – Томск, 2000. – 39 с.

138. Мамедалиева, Н. М. Особенности течения и исхода беременности у женщин в условиях воздействия соединений свинца / Н. М. Мамедалиева, Р. У. Кадырова // Акушерство, гинекология и перинатология. – 2002. – № 1. – С. 28–30.

139. Машаева, Л. Л. Экологические факторы и беременность: обзор литературы / Л. Л. Машаева // Вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 4. – С. 3–9.

140. Межправительственный форум по химической безопасности: четвертая сессия – Форум IV – 1–2 ноября 2003 г. – С. –4. – М. : Медикус, 2004. – 237 с.

141. Мельникова, В. Ф. Инфекционные плацентиты, особенности плаценты как иммунного барьера / В. Ф. Мельникова, О. А. Аксенов // Архив патологии. – 1993. – № 5. – С. 78–81.
142. Милованов, А. П. Патология системы мать-плацента-плод / А. П. Милованов. – М. : Медицина, 1999. – С. 144–145.
143. Милованов, А. П. Внутриутробное развитие человека : рук. для врачей / А. П. Милованов, С. В. Савельев. – М. : МДВ, 2006. – 384 с.
144. Милованов, А. П. Патология системы мать-плацента-плод : рук. для врачей / А. П. Милованов. – М. : Медицина, 1999. – 448 с.
145. Милованов, А. П. Патологоанатомический анализ причин материнских смертей / А. П. Милованов. – М. : Медицина, 2003. – 76 с.
146. Верзилина, И. Н. Влияние антропогенных атмосферных загрязнителей и солнечной активности на распространенность врожденных пороков развития среди новорожденных г. Белграда : дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.07 / Верзилина Ирина Николаевна ; Орен. гос. мед. акад. – Оренбург, 2004. – 21 с.
147. О влиянии различных уровней свинца, на организм работающих / А. А. Моненкова [и др.] // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1982. – № 6. – С. 11–15.
148. Моненкова, А. А. К проблеме хронического воздействия химических веществ / А. А. Моненкова, Л. А. Зорина, М. Н. Рыжкова // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1981. – № 10. – С. 4–5.
149. Музеева, Л. Ф. Влияние микроэлементов на течение беременности, развитие осложнений и ее исход у женщин с гестозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Музеева Лилия Феркатовна ; Каз. гос. мед. акад. – Казань, 1999. – 20 с.
150. Мукашева, М. А. Мониторинг тяжелых металлов в биосубстратах человека // Гигиена труда и медицинская экология. – 2004. – № 1 (2). – С. 37–41.
151. Надеев, А. П. Печень и плацента в пери- и постанатальный периоды при патологии : монография / А. П. Надеев, В. А. Шкурупий, И. О. Маринкин. – Новосибирск : Наука, 2014.

152. Нестерова, Т. Л. Основные принципы выбора приоритетных загрязняющих веществ при анализе критических экотоксикологических ситуаций / Т. Л. Нестерова, Э. И. Бабкина, А. В. Коноплев // Гигиена и санитария. – 1993. – № 1. – С. 66–68.

153. Значение вирусной инфекции в развитии пневмопатий у новорожденных / Л. Л. Нисевич [и др.] // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 9-й : тез. докл. – Москва, 1999. – 290 с.

154. Новикова, Е. Ч. Инфекционная патология плода и новорожденного / Е. Ч. Новикова, Г. П. Полякова. – М. : Медицина, 1979. – 224 с.

155. Носова, Л. И. О тератогенном эффекте ацетата свинца / Л. И. Носова // Труды Крымского мед. института. – Крым, 1983. – С. 258–259.

156. Нукушева, С. Г. Медико-социальные причины акушерско-гинекологической патологии жительниц Аральского региона / С. Г. Нукушева, С. И. Галеева // Заболеваемость и клинико-патогенетические особенности течения болезней у жителей экологически неблагополучных регионов : республ. научн.-практ. конф. : ч. 2. – Семипалатинск, 1995. – 76 с.

157. Одинаева, Н. Д. Микроэлементный обмен у недоношенных детей с учетом неблагоприятной экологической среды / Н. Д. Одинаева, А. В. Скальный, Г. В. Яцик // Экологическая безопасность городов : тез. докл. науч.-практ. конф. – СПб., 1993. – С. 72–73.

158. Ожиганова, И. Н. / И. Н. Ожиганова, А. В. Черепанова // Труды 1-го съезда Рос. общ. патологоанат. – М. : Проспект, 1996. – С. 158–159.

159. Осадчий, П. В. Нарушение в системе мать-плацента-плод у работниц хромового производства и беременных, проживающих в территориальной близости : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Осадчий П. В. – Алматы, 1994. – 15 с.

160. Пауэр, М. Л. Рождение ребенка, дистресс и риск болезней / М. Л. Пауэр, Дж. Шулькин. – М. : Триада-Х, 2010. – 264 с.

161. Взаимосвязь острой интранатальной гипоксии, воспалительных изменений в плаценте и реализацией внутриутробной инфекции у новорожденных

/ С. А. Перепелица [и др.] // Съезд Российского общества детских патологов, 5-й : сб. науч. тр. – СПб., 2012. – С. 165–168.

162. Влияние загрязнений атмосферы выбросами промышленных предприятий на состояние здоровья детей раннего возраста и уровень младенческой смертности / Т. Л. Попова [и др.] // Педиатрия. – 2004. – № 6. – С. 7–11.

163. Поттер, Э. Патологическая анатомия плода и новорожденного / Э. Поттер. – Л. : Медицина, 1971. – 220 с.

164. Программа конкретных действий по улучшению экологической и социально-экономической обстановки в бассейне Аральского моря на период 2003–2010 гг. МЗ РК. – Алматы, 2003. – С. 29–37.

165. Пузырева, И. И. Ателектазы легких у новорожденных : обзор литературы / И. И. Пузырева // Вопросы охраны материнства и детства. – 1981. – № 26. – С. 27–31.

166. Пузырева, Н. И. Синдром дыхательных расстройств и сурфактант легких у новорожденных / Н. И. Пузырева, Р. М. Ларушкина, Н. К. Рыжкова. – М., 1997. – 144 с.

167. Рабинович, В. А. Краткий химический справочник / В. А. Рабинович, З. Я. Хавин – Л. : Химия, 1977. – 109 с.

168. Рюмина, И. И. Особенности течения синдрома дыхательных расстройств у недоношенных детей различного гестационного возраста / И. И. Рюмина, О. Б. Эйгенсон, Е. П. Житова // Российский вестник перинат. и перинатр. – 1995. – № 1. – С. 43–45.

169. Рюмина, И. И. Особенности течения синдрома дыхательных расстройств новорожденных при длительно проводимой искусственной вентиляции легких / И. И. Рюмина, Е. С. Кишинян // Российский Вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. – № 3. – С. 20–24.

170. Самохин, П. А. Перинатальный патологоанатомический диагноз / П. А. Самохин, Т. А. Дель // Архив патологии. – 2003. – Т. 65. – № 5. – С. 54–59.

171. Сводная программа и структура разработки схемы комплексного использования и охраны водных и земельных ресурсов бассейна Аральского моря, ВПИНИО "Союзводпроект". – Москва, 1989. – С. 43–56.

172. Сейсебаева, Р. Ж. Клинико-патогенетические особенности поражения дыхательной системы у детей Приаралья : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Сейсебаева Р. Ж. ; КазНМУ имени С. Д. Асфендиярова. – Алматы, 2007. – 35 с.

173. Сетко, Н. П. Влияние экзогенных серосодержащих химических веществ на женский организм: обзор / Н. П. Сетко, О. Б. Гомонова, В. С. Денов // Гигиена и санитария. – 1999. – № 6. – С. 14–17.

174. Сивочалова, О. В. Влияние техногенной нагрузки на здоровье беременных женщин и потомство / О. В. Сивочалова, Л. А. Дуева // Гигиена труда и медицинская экология. – 2004. – № 4 (5). – С. 40–48.

175. Особенности дыхательной активности плода во время родов при нормальном состоянии фетоплацентарной системы и фетоплацентарной недостаточности / И. С. Сидорова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 2. – С. 10–12.

176. Сорокин, А. Ф. О пато- и морфогенезе невоспалительных заболеваний легких недоношенных детей / А. Ф. Сорокин // Архив патологии. – 1990. – № 3. – С. 34–36.

177. Сотникова, Д. А. Зрелость плода и синдром дыхательных расстройств у новорожденного ребенка / Д. А. Сотникова // Педиатрия. – 1991. – № 6. – С. 93–97.

178. Сотникова, К. А. Ефимов М.С. Патогенетические особенности синдрома дыхательных расстройств у новорожденных / К. А. Сотникова, М. С. Ефимов // Педиатрия. – 2000. – № 2. – С. 3–5.

179. Союнов, М. А. Становление репродуктивной системы у девочек и девушек в экологических условиях Приаралья : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16, 14.00.01 / Союнов Мухаммедназар Аманович ; Ин-т охраны здоровья матери и ребенка МЗ. – Ашгабат, 1997. – 32 с.

180. Спатаев, М. Б. Эколого-гигиеническая оценка состояния объектов окружающей среды зоны катастрофы Приаралья / М. Б. Спатаев, Т. А. Абдыкадыров // Проблемы социальной медицины и управления здравоохранением. – 2001. – № 19. – С. 56–63.

181. Кадастр выбросов вредных веществ в атмосферу и его возможности / Г. В. Сперанская [и др.] // Вестник ПГУ. – 2000. – № 1. – С. 45–47.

182. Стрижова, Н. В. Влияние ксенобиотков на беременность / Н. В. Стрижова, Л. Л. Машаева // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 3. – С. 20–23.

183. Студеникин, М. Я. Гипоксия плода и новорожденного / М. Я. Студеникин, Н. И. Халлман. – М., 1984. – С. 30–31.

184. Сураубаев, Е. Н. Корреляционные связи показателей состояния окружающей среды и здоровья детского населения / Е. Н. Сураубаев, Е. Т. Токбергенов, А. И. Галаева // Экологические и медицинские проблемы возникновения донозологических и патологических состояний в условиях мегаполиса : материалы первой международной научной конференции / под ред. М. П. Захарченко, А. А. Редько. – СПб., 2005. – С. 121–123.

185. Суржиков, В. Д. Гигиенические основы оценки риска нарушения здоровья различных групп населения под влиянием атмосферных загрязнений : автореф. дис ... д-ра. мед. наук : 14.00.07 / Суржиков Вячеслав Дмитриевич. – Куз. гос. пед. акад. – Москва, 1994. – 42 с.

186. Российские тенденции снижения перинатальных потерь с учетом перехода на международные критерии регистрации рождения детей / Г. Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 12. – С. 79–85.

187. Схема комплексного использования водных ресурсов бассейна Аральского моря, институт "Средазгипроводхлопок". – Ташкент, 1973. – 21 с.

188. Схема комплексного использования водных ресурсов бассейна Аральского моря, институт "Средазгипроводхлопок". – Ташкент, 1973. – 21 с.

189. Сыромятникова, Н. В. Метаболическая активность легких / Н. В. Сыромятникова, В. А. Гончарова. – Л. : Медицина, 1987. – С. 165–168.

190. Труша, П. И. Концентрация кадмия, свинца и ртути в крови и плаценте матерей и новорожденных / П. И. Труша, Г. М. Валашова // Журнал гигиены, эпидемиология, микробиология и иммунология. – 1989. – № 2. – С. 141–147.
191. Туманова, В. А. Медико-социальные аспекты профилактики антенатальных потерь : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Туманова Валентина Алексеевна ; Моск. обл. науч.-иссл. ин-т акуш. и гинеколог. – М., 2005. – 38 с.
192. Диагностическое значение гистологического исследования плаценты при антенатальной гибели плода / В. А. Туманова [и др.] / Мать и дитя : материалы 8-го Рос. форума. – М., 2006. – 270 с.
193. Туралиева, К. Т. Влияние экологических факторов на репродуктивное здоровье женщин Приаралья / К. Т. Туралиева // Актуальные проблемы репродуктивной медицины. – Алматы, 2002. – 56 с.
194. Тусупбекова, М. М. Динамика основных причин смерти в перинатальном периоде / М. М. Тусупбекова, А. В. Куркин, М. Т. Айткулов // Медицина и экология. – 1997. – № 1. – С. 11–12.
195. Тютюнник, В. Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода при плацентарной недостаточности инфекционного генеза / В. Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 5. – С. 13–17.
196. Фадеева, Н. И. Состояние здоровья женщин и новорожденных в районах экологического неблагополучия в Алтайском крае : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Фадеева Наталья Ильинична ; АГМУ. – М., 1994. – 38 с.
197. Федорова, М. В. Плацента и ее роль при беременности / М. В. Федорова, Е. П. Калашникова. – М. : Медицина, 1986. – 256 с.
198. Региональные аспекты перинатальной смертности / О. Г. Фролова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 84–87.
199. Хван, Л. К. Невынашивание беременности в регионе Приаралья: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Хван Л. К. – Алматы, 1998. – 23 с.

200. Хлыстова, З. С. Становление системы иммуногенеза плода человека (морфологические основы) / З. С. Хлыстова. – М. : Медицина, 1987. – 256 с.
201. Цаллагова, Л. В. Течение беременности, родов и состояние новорожденных у женщин, работающих и проживающих в зонах экологического риска / Л. В. Цаллагова // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 3. – С. 56–57.
202. Цинзерлинг, А. В. Основные нерешенные проблемы перинатальной и детской патологии / А. В. Цинзерлинг // Архив патологии. – 1993. – № 5. – С 3–5.
203. Цинзерлинг, А. В. Состояние и перспективы развития детской патологоанатомической службы Санкт-Петербурга и Ленинградской области / А. В. Цинзерлинг // Архив патологии. – 1993. – С. 75–77.
204. Цхай, В. Б. Перинатальные аспекты хронической фетоплацентарной недостаточности при внутриутробном инфицировании : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Цхай Виталий Борисович ; Краснояр. гос. мед. акад. – Томск, 2000. – 305 с.
205. Черепкова, Н. В. Морфологические особенности плаценты от рожениц, постоянно проживающих в экологически неблагоприятных регионах Казахстана : автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 14.00.15 / Черепкова Н. В. ; Науч.-иссл. ин-т акуш. и гинек. МЗ Каз. – Алматы, 2006. – 20 с.
206. Чернявская, Н. А. Основные нерешенные проблемы перинатальной и детской патологии / Н. А. Чернявская, А. С. Еремеева / Архив патологии. – 1993. – № 5. – С. 3–5.
207. Чувакова, Т. К. Причины смертности новорожденных в раннем неонатальном периоде / Т. К. Чувакова, Ж. К. Мусурова // Педиатрия и детская хирургия Казахстана. – 2003. – № 1. – С. 18–21.
208. Чухриенко, Е. Д. Ателектазы легких / Е. Д. Чухриенко, М. Д. Чухриенко. – Киев, 1979. – 84 с.
209. Шабалов, Н. П. Асфиксия новорожденных / Н. П. Шабалов, В. А. Любименко, А. Б. Пальчик. – М. : Медпресс-информ, 2003. – 368 с.
210. Шарманов, Т. Ш. Нетрадиционные аспекты проблемы Арала / Т. Ш. Шарманов // Медицинские, социальные и экологические проблемы

Приаралья, 2-й : материалы науч.-прак. конф. – Алматы : Д., 1994. – Ч. 1. – С. 13–14.

211. Шепетько, А. О. Свинец в организмах животных и человека : обзор / А. О. Шепетько, В. А. Дульский, А. Н. Сутурин // Гигиена и санитария. – 1993. – № 8. – С. 70–73.

212. Ширяева, Т. Ю. Гормональные факторы роста у новорожденных с задержкой внутриутробного развития и у детей с различными формами задержки роста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Ширяева Татьяна Юрьевна ; Рос. гос. мед. ун-т – М., 1997. – 31с.

213. Шишкова, Н. К. Влияние различных концентраций кадмия на биохимическую активность ферментов в эксперименте и возможности коррекции нарушений введением сульфата иона / Н. К. Шишкова, Э. И. Грановский // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология. – 2003. – № 3. – С. 26–30.

214. Эмлануилибис Г. К. Сердечно-легочный дистресс у новорожденных / Г. К. Эмлануилибис, Б. Г. Байлен. – М. : Полис, 1994. – 35 с.

215. Югай, В. А. Морфологические показатели развития легких у плодов при синдроме дыхательных расстройств у новорожденных : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Югай В. А. – Саратов, 1988. – 19 с.

216. Ямутова, Л. Ф. Гигиенические аспекты состояния окружающей среды в связи с промышленным загрязнением / Л. Ф. Ямутова // Проблемы медицинской экологии : сб. ст. – Караганда : Санат, 1995. – С. 62–70.

217. Ярушкин, В. Ю. Тяжелые металлы в биологической системе мать-новорожденный в условиях техногенной биогеохимической провинции / В. Ю. Ярушкин // Гигиена и санитария. – 2002. – № 5–6. – С. 13–15.

218. Fetal dysmorphism in spontaneous abortion in a Mexican population / M. Arteaga [et al.] // Int. Journ. of Gyn. & Obst. – 2001. – Vol. 73. – P. 131–140.

219. Bakketeig, L. S. Epidemiology in perinatal medicine / L. S. Bakketeig // Textbook of perinatal medicine ; ed. A. Kurjak, F. A. Chervenек. – Informa UK Ltd, Second ed. – 2006. – Vol. 1. – P. 253–256.

220. Benirschke K., Kaufman P., Baergen R. Pathology of the Human Placenta : 5 ed. / K. Benirschke, P. Kaufman, R. Baergen. – Springer, 2006. – P. 2005.
221. BergsjÓ, P. The development of perinatal audit: 20 years experience / P. BergsjÓ, L. C. Bakketeig, J. Langhoff-Roos // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2003. – Vol. 82. – Issue 9. – P. 780–788.
222. The Nordic-Baltic perinatal death classification / H. Borch-Christensen [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 1997. – Vol. 164. – P. 40–42.
223. Brans, Y. W. Perinatal mortality in a large perinatal center: 5 year review of 31,000 births / Y. W. Brans, M. B. Escobedo // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – 148 (3). – P. 248–289.
224. Pregnancy outcomes in urban teenagers / P. C. Chandra [et al.] // Int. Journ. of Gyn. & Obst. – 2002. – Vol. 79. – P. 117–122.
225. Cheng, W. W. Analysis of risk factors for uteroplacental apoplexy complicating placental abruption. / W. W. Cheng, S. Q. Lin. – Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2008. – P. 593–596.
226. Chin-Chu, Lin Fetal Growth Retardation / Chin-Chu Lin ; ed. By Chin-Chu Lin, M. S. Verp, R. E. Sabbagha // The High Risk Fetus. – Spring-Verlag : N-Y., 1993. – P. 360–395.
227. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis / S. Y. Chu [et. al.] // Am J Obstet Gynec. – 2007. – P. 223–228.
228. Clinical correlates of Perinatal Asphyxia and Outcome // A. Y. Talati [et al.] // Pediatric Academic Societies. Annual meeting. Childrenareourfuture. – Washington, 1997. – P. 1072.
229. Cnattingius, S. The epidemiology of stillbirth / S. Cnattingius, O. Stephansson. – Semin Perinatol, 2002. – P. 25–30.
230. Damjanov, I. Anderson's Pathology / I. Damjanov, J. Linder. – 10 ed. – Mosby, 1996. – P. 2905.
231. Comparative outcome of low birth weight babies / B. K. Das [et al.] // Indian Pediat. – 2000. – Vol. 30. – № 1. – P. 15–21.

232. Maternal exposure to dexamethasone or cortisol in early pregnancy differentially alters insulin secretion and glucose homeostasis in adult male sheep offspring. / De Blasio MJ [et al.] // *Am. J. Physiol. endocrinol. metab.* – 2007. – Mar 13.

233. Di Mario, S., Risk factors for stillbirth in developing countries: a systematic review of the literature / S. Di Mario, L Say, O. Lincetto // *Sex Transm. Dis.* – 2007. – P. 11–12.

234. Dudley, D. J. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology and prevention. / D. J. Dudley. – *Obstet Gynec. Clin. North Am.*, 2007. – P. 293–307.

235. Biological monitoring of metals / C. G. Elinder [et al.] // Geneva : WHO, 1994. – 80 p.

236. Elovitz, M. A new model for inflammation-induced preterm birth. The role of platelet-activating factor and toll-like receptor-4 / M. Elovitz, E. Chien, D. Rychlik, M. Phillippe, Z. Wang // *Am. J. Pathol.* – 2003. – V. 163. – P. 2103–2111.

237. Nyberq, F. Epidemiologic studies on the health effects of ambient particulate air pollution / F. Nyberq, G. Pershagen // *Scand. J. Work, Environand Health.* – 2000. – № 1 (26) – P. 49–89.

238. Facts and figures from the world health report, 2005 [Электронный ресурс]. – 2005. – Режим доступа: <http://www.who.int/whr/en>.

239. An evalution of classification systems for stillbirth. [Электронный ресурс] / V. Flenady [et al.] // *Pregnancy and Childbirth.* – 2009. – Режим доступа: 9:24 doi: 10.1186 / 1471-2393-9-24.

240. Low somatomedin activity in core serum from infant with intrauterine growth retardation / T. P. Foley [et al.] // *J. Pediatr.* –1980. – Vol. 96, № 3, part 2. – P. 605–610.

241. Fox, H. Pathology of the Placenta / H. Fox, N. J. Sebire. – 3 ed. – Saunders Elsevier, 2007. – 574 p.

242. Fretts, R. C. Etiology and prevention of stillbirth. / R. C. Fretts // *Am J Obstet Gynec*, 2005. – P. 1923–1935.

243. Gagnon, R. Placental insufficiency and its consequences / R. Gagnon // *European Journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology.* – 2003. –

Vol. 110. – Suppl. 1. – P. 99–107.

244. Evaluation of 239 cases of perinatal death using fundamental classification system / A. E. M. Galan-Roosen [et al.] // *European Journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. – 2002. – Vol. 103. – P. 37–42.

245. Galloway, T. N. Atmospheres acidification: Projections for the future / T. N. Galloway // *Ambio*. – 1989. – V. 18. – № 3. – P. 161–166.

246. Goldenberg, R. L. Stillbirth : a review / R. L. Goldenberg, R. Kirby, J. F. Culhane // *J Matern. Fetal. Neonatal Med.*, 2004. – P. 79–94.

247. Harle, T. Induction of labor twin pregnancy after 36 weeks does not increase maternal-fetal morbidity / T. Harle, J. L. Brun, I. J. Leng // *Int. Journ. of Gyn. & Obst.* – 2002. – Vol. 100. – P. 181–184.

248. Hart, B. *Toxicol. appl. Pharmacol.* / B. Hart – 1986. – Vol. 82. – P. 281–291.

249. The effects of working condition and antenatal leave for the risk of premature / W. Henrich [et al.] // *Arch. Gynecol. Obst.* – 2003. – Vol. 269. – P. 37–39.

250. Maternal age and risk of stillbirth : a systematic review / L. Huang [et al.]. – *CMAJ*, 2008. – P. 165–172.

251. Janson, M. Perinatal deaths and insufficient antenatal care in Latvia / M. Janson, G. Lindmark, J. Langhoff-Roos // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 2005. – Vol. 80. – Issue 12. – P. 1091–1095.

252. Janson, M. Perinatal problems and quality assurance in Latvia – a country in economic transition / M. Janson, G. Lazdane // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. Suppl.* – 1996. – Vol. 75. – P. 820–825.

253. Kaplan, C. G. *Color Atlas Of Gross Placental Pathology: 2 nd edition.* / C. G. Kaplan. – New York : Springer Science. – 2007. – 139 p.

254. Kaplan, C. G. Postpartum examination of placenta / C. G. Kaplan // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 39. – P. 535–548.

255. Kumari, A. S. Pregnancy outcome in women with morbid obesity / A. S. Kumari // *Int. Journ. of Gyn. & Obstet.* – 2001. – Vol. 73. – P. 101–107.

256. Potentially avoidable perinatal deaths in Denmark and Sweden 1991 / J. Langhoff-Roos [et al.] // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 1996. – Vol. 75. – P. 820–825.

257. Potentially avoidable perinatal deaths in Denmark, Sweden and Lithuania as classified by the Nordic-Baltic classification / J. Langhoff-Roos [et al.] // *Br. J. Obstet.* – Vol. 105. – P. 1189–1194.

258. Intrapartum management relating to the risk of perinatal transmission of group B streptococcus / E. M. Levine [et al.] // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 6, № 1. – P. 25–29.

259. Lee, K. S. The very low birth weight rate principal predictor of neonatal mortality in industrialized population / K. S. Lee, N. Paneth, G. Oarthner / *J. Pediatrics*. – 1990. – Vol. 97. – P. 553–561.

260. Lindmark, G. Perinatal quality indicators and perinatal audit / G. Lindmark, J. Langhoff // *Textbook of perinatal medicine* ; ed. A. Kurjak, F. A. Chervenek. – Informa UK Ltd : Second ed. – 2006. – Vol. 1. – P. 264–270.

261. Lindmark, G. Quaity assurance – a process for improving perinatal care / G. Lindmark // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. Suppl.* – 1997. – Vol. 164. – P. 22–24.

262. Little, G. A. Structure of perinatal care system / G. A. Little // *Textbook pf perinatal medicine* ; ed. A. Kurjak, F. A. Chervenek. – Informa UK Ltd, Second ed. – 2006. – Vol. 1. – P. 257–263.

263. Maroziene, L. Maternal exposure to low-level air pollution and pregnancy outcomes: a population-based study / L. Maroziene, R. Grazuleviciene // *Environ. health*. – 2002. – № 1. – P. 1–6.

264. McClure, E. M. Stillbirth in developing countries. / E. M. McClure, M. Nalubamba-Phiri, R. L. Goldenberg // *Int J Gynec Obstet*, 2006. – P. 82–90.

265. Stillbirth in developing countries: a review of causes, risk factors and prevention strategies / E. M. McClure [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2008. – P. 1–8.

266. Milunsky, A. O. Maternal zync and fetal neural tude defects / A. O. Milunsky, J. S. Morris, J. S. Jick // *Teratology*. – 1992. – 46 (4). – P. 341–348.

267. Using the Nordic-Baltic perinatal death classification to assess perinatal care in Ukraine / I. Mogilevkina [et al.] // European Journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology. – 2002. – Vol. 100. – Issue 2. – P. 152–157.
268. Needleman, H. L. The neurotoxic, teratogenic and behavioral teratogenic effects of lead at low dose paradigm for transplacental toxicants / H. L. Needleman // Prog. Clin. Biol. Res. – 1988. – 281. – P. 279–287.
269. Pasupathy, D. The analysis of factors predicting antepartum stillbirth / D. Pasupathy, G. C. Smith. – Minerva Gynec, 2005. – P. 397–410.
270. Peller, S. Proper delineation of the neonatal period in perinatal mortality / S. Peller // Am. J. public health. – 1965. – Vol. 55. – P. 1005–1011.
271. Petersson, K. Researchers show growing interest in antenatal mortality. Increased understanding of intrauterine fetal death may reduce the number of cases in the long run / K. Petersson, I. Hulthen-Varli. – Lakartidningen, 2003. – P. 2512–2516.
272. Rabinowitz, M. Lead in milk and infant blood a dose – response model / M. Rabinowitz // Arch. Environ. Health. – 1995. – 40 (5). – P. 283–286.
273. Reddy, U. M. Prediction and prevention of recurrent stillbirth / Reddy, U. M. – Obstet Gynec, 2007. – P. 1151–1164.
274. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age / I. Riess [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2003. – Vol. 263. – P. 40–44.
275. Salihu, H. M. Advanced maternal age and risk of antepartum and intrapartum stillbirth / H. M. Salihu [et al.]. – J Obstet GynaecRes, 2008. – P. 843–850.
276. Umbilical cord blood lead levels in California / K. P. Satin [et al.] // Arch. Environ. Health. – 1991. – 46 (3). – P. 167–173.
277. Silver, R. M. Fetal death / R. M. Silver. – Obstet Gynec, 2007. – P. 153–167.
278. Work-up of stillbirth: a review of the evidence / R. M. Silver [et al.]. – Am J Obstet Gynec, 2007. – P. 433–444.
279. Simpson, L. L. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death / L. L. Simpson. – Semin Perinatol, 2002. – P. 42–50.

280. Smith, G. C. Predicting antepartum stillbirth / G. C. Smith. – Curr Opin Obstet Gynec, 2006. – P. 625–630.
281. Staribratova, D. Placental chorangiosis associated with ubruption and hypoxia / D. Staribratova, N. Milchev // Akush. Ginek. – 2009. – Vol. 48. – № 5. – P. 44–46.
282. Fetal and neonatal mortality of small-for-gestational age infants / A. Tenovno [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 1988. – Vol. 147. – P. 613–615.
283. Truska, P. Blood and placental concentration sof cadmium, lead and mercury in mothers and the ir newborns / P. Truska, L. Rosival // J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. – 1994. – 40 (2). – P. 141–147.
284. Verp, M. S. Environmental causes of pregnancy loss and malformations / M. S. Verp // The High Risk Fetus ; Eds. Chin-Chu Lin, M. S. Verp, R. E. Sabbagha. – Spring-Verlag : N-Y. – 1993. – P. 127–145.
285. Walsh, C. A. Etiology of stillbirth at term: a 10-yaer cohort study / C. A. Walsh, A. M. Vallerie, L. V. Baxi – J Matern Fetal Neonatal Med, 2008. – P. 493–501.
286. Warland, J. Is there an association between maternal hypotension and poor pregnancy outcome? : a review of contemporary literature / J. Warland, H. McCutcheon. – Aust J Midwifery, 2002. – P. 22–26.
287. Weeks, J. W. Antepartum testing for women with previous stillbirth / J. W. Weeks – Semin Perinatol, 2008. – P. 301–306.
288. West, R. R. Perinatal and infant mortality in Wales: inter-district variations and associations with socio-environmental characteristics / R. R. West // Int. J. Epidemiol. – 1988. – 17 (2). – P. 392–396.
289. Growth and development of full-term nonasphyxiated small-for-gestational age newborn: Follow up through adolescence / M. Westwood [et al.] // Pediatrics. – 1983. – Vol. 711. – № 3. – P. 376–382.
290. Wigglesworth J. S. Textbook of fetal and perinatal pathology / J. S. Wigglesworth, D. B. Singer. – Blackwell Science, 1998. – 2 ed. – P. 1205.
291. Immunohistochemical investigation of pulmonary surfactant in perinatal fatalities / B. L. Zhu [etal.] // Forensic. Sci. Int. – 1996. – 83. – № 3. – P. 219–227.

292. Федорова, М. В. Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности/ М. В. Федорова, Е. П. Калашникова. – М., 1986. – 256 с.
293. Суханова, Л. П., Глушенкова В.А. Эволюция репродуктивного процесса в России в переходный период (с позиций службы охраны материнства и детства) / Л. П. Суханова, В. А. Глушенкова // Информационно-аналитический Вестник «Социальные аспекты здоровья населения». – 2007. – № 3 <http://vestnik.mednet.ru/content/view/38/27/>.
294. Бюллетень «Население и общество». – 2006. – № 241–242 (3–16 апреля).
295. Суханова, Л. П. Родиться здоровым / Л. П. Суханова // Бюллетень «Население и общество» [электронный ресурс]. – 2006. – № 241 (11 апреля). – режим доступа http://polit.ru/article/2006/04/11/demoscope241/#_ftnref26.
296. Методика ежедневного оперативного мониторинга случаев младенческой и материнской смертности : методические рекомендации / С. Е. Ибраев [и др.]. – Астана, 2011. – 16 с.
297. Ивановская, Т.Е. Вскрытие плодов и новорожденных, умерших в перинатальном периоде : методические рекомендации / Т. Е. Ивановская, Г. Г. Автандилов. – М., 1976.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

- 1 Рисунок 1 – Показатели мертворождаемости в Приаралье (КЗО и г. Кызылорда) в 2003–2008 гг. (%)..... С. 54
- 2 Рисунок 2 – Перинатальные потери плодов и новорожденных детей за 2003–2008 гг. (%)..... С. 54
- 3 Рисунок 3 – Показатель мертворождаемости на 1 000 живорожденных (%) в разрезе регионов за 6 лет с 2003 по 2008 г..... С. 56
- 4 Рисунок 4 – Промежуточные дифференцированные ворсины. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$ С. 58
- 5 Рисунок 5 – Промежуточные незрелые ворсины. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$ С. 58
- 6 Рисунок 6 – Склероз ворсин. Окраска по Ван Гизон. Ув. $\times 200$ С. 59
- 7 Рисунок 7 – Диффузный гнойный мембранит. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$ С. 59
- 8 Рисунок 8 – Гнойный базальный децидуит. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$ С. 60
- 9 Рисунок 9 – Показатели перинатальной смертности в Приаралье. (КЗО и г. Кызылорда) в 2003–2008 гг. (%)..... С. 61
- 10 Рисунок 10 – Показатели перинатальной смертности на 1 000 живорожденных в разрезе регионов за 6 лет с 2003 по 2008 г..... С. 62
- 11 Рисунок 11 – Распределение недоношенных новорожденных соответственно срокам гестации С. 63
- 12 Рисунок 12 – Аутолитические изменения в почке при мацерации плода. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$ С. 70
- 13 Рисунок 13 – Аутолиз миокарда при мацерации плода. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$ С. 70
- 14 Рисунок 14 – Аутолиз паренхимы легких при мацерации плода.

	Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$	С. 71
15	Рисунок 15 – Аутолиз паренхимы селезенки при мацерации плода. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$	С. 71
16	Рисунок 16 – Аспирированные чешуйки эпидермиса в просвете альвеол мертворожденного при антенатальной асфиксии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$	С. 72
17	Рисунок 17 – Аспирированные комочки мекония в просвете бронхиолы и альвеол мертворожденного при антенатальной асфиксии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$	С. 73
18	Рисунок 18 – Массивная десквамация бронхиального эпителия в легких мертворожденного при антенатальной гипоксии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$	С. 74
19	Рисунок 19 – Выраженный подэпителиальный отек стенки мелкого бронха с массивной десквамацией эпителия при первичном ателектазе. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$	С. 78
20	Рисунок 20 – Фестончатость и складчатость слизистой оболочки междолькового бронха с очагами десквамации клеток выстилающего эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$	С. 79
21	Рисунок 21 – Массивная десквамация эпителиальных клеток в виде пласта в просвет бронхиолы. Окраска гематоксилином эозином. Ув. $\times 200$	С. 79
22	Рисунок 22 – Очаговое набухание, утолщение и скрученность эластических волокон в адвентиции сосуда. Резкое полнокровие сосудов микроциркуляции. Окраска по Маллори. Ув. $\times 200$	С. 81
23	Рисунок 23 – Выраженный периваскулярный отек с набуханием и дезорганизацией волокнистых структур адвентиция. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$	С. 81
24	Рисунок 24 – Адгезия эритроцитов к интима сосуда в участках десквамации клеток эндотелия. Окраска гематоксилином и эозином.	

	Ув. × 400.....	С. 82
25	Рисунок 25 – Набухание и округление эндотелиальных клеток артерии при ателектазе легких с очаговой десквамацией. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 100.....	С. 82
26	Рисунок 26 – Сладжи в просвете артерии, отек и дезорганизация структур всех слоев стенки. Окраска по Ван-Гизон. Ув. × 1 000.....	С. 83
27	Рисунок 27 – Венозный сосуд. Фестончатость эластических мембран. Окраска по Вейгерту. Ув. × 1 000.....	С. 83
28	Рисунок 28 – Железистые структуры в глубоко незрелом легком. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 100.....	С. 84
29	Рисунок 29 – Тубулярные структуры в легком глубоко незрелого новорожденного. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 200.....	С. 85
30	Рисунок 30 – Резкое полнокровие сосудов микроциркуляции в незрелом легком. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 100.....	С. 85
31	Рисунок 31 – Формирующиеся альвеолярные ходы в легких новорожденного при 22 неделях гестации. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 100.....	С. 86
32	Рисунок 32 – Легкое 28-ми недельного недоношенного новорожденного. Полнокровие сосудов микроциркуляции, эритроциты в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 200.....	С. 87
33	Рисунок 33 – Набухание эндотелиальных клеток интимы сосуда и альвеолярного эпителия с десквамацией клеток в просвет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 400.....	С. 87
34	Рисунок 34 – Нейтрофильные лейкоциты и альвеолярные макрофаги в просвете альвеол и респираторных бронхиол при первичном ателектазе. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 200.....	С. 88
35	Рисунок 35 – Пневмония у новорожденного: полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, лейкоциты в просвете альвеол и	

- бронхиол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$ С. 89
- 36 Рисунок 36 – Бронхиолоэктазия, десквамация клеток выстилающего эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$ С. 90
- 37 Рисунок 37 – Дистрофические изменения альвеолоцитов с десквамацией в просвет альвеол при БДЛ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$ С. 91
- 38 Рисунок 38 – Интерстициальный и внутриальвеолярный отек в респираторном отделе легких при бронхо-легочной дисплазии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$ С. 91
- 39 Рисунок 39 – Легкое недоношенного новорожденного ребенка, прожившего 3-е суток. Бронхо-легочная дисплазия в виде «звездчатого» ателектаза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$ С. 92
- 40 Рисунок 40 – Легкое недоношенного новорожденного с бронхо-легочной дисплазией в виде «муарового» ателектаза. Выраженное полнокровие сосудов микроциркуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$ С. 92
- 41 Рисунок 41 – Выраженное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла в межалвеолярных перегородках при гиалиновых мембранах. Окраска по Маллори. Ув. $\times 200$ С. 93
- 42 Рисунок 42 – Резкое расширение сосудов микроциркуляции. Сладжирование эритроцитов в артериоле, эритроциты в просвете альвеол при гиалиновых мембранах. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 1\,000$ С. 94
- 43 Рисунок 43 – Диапедезные геморрагии в межалвеолярных перегородках. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 1\,000$ С. 94
- 44 Рисунок 44 – Выбухание в просвет альвеол резко полнокровных капилляров, гипохроматоз ядер альвеолоцитов с кариолизисом и кариорексисом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 1\,000$ С. 95
- 45 Рисунок 45 – Выраженный внутриальвеолярный отек и отек

	межалвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 1\ 000$	С. 96
46	Рисунок 46 – Выраженный интерстициальный и очаговый внутриальвеолярный отек при гиалиновых мембранах. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 1\ 000$	С. 97
47	Рисунок 47 – Сетчатые и полукольцевидные гиалиновые мембраны в легких. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$	С. 97
48	Рисунок 48 – Комковатые гиалиновые мембраны в легких. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$	С. 98
49	Рисунок 49 – Комковатые, обтурирующие гиалиновые мембраны в просвете бронхиол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$...	С. 98
50	Рисунок 50 – Выстилающие гиалиновые мембраны в бронхиолах и альвеолярных ходах. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$..	С. 99
51	Рисунок 51 – Плотные выстилающие гиалиновые мембраны кольцевидной и полукольцевидной формы в альвеолярном ходе и альвеоле. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$	С. 100
52	Рисунок 52 – Плотно-комковатые гиалиновые мембраны в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$	С. 100
53	Рисунок 53 – Мелкие очаги ателектаза и гиалиновые мембраны в просвете расправленных альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$	С. 101
54	Рисунок 54 – Фрагментация гиалиновых мембран. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$	С. 102
55	Рисунок 55 – Набухание и гипохроматоз ядер эндотелия артериолы, отек и очаговое расслоение волокнистых структур адвентиции. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 1\ 000$	С. 103
56	Рисунок 56 – Выраженный периваскулярный отек с диапедезом эритроцитов. Окраска по Маллори. Ув. $\times 200$	С. 103
57	Рисунок 57 – Фибрин в составе гиалиновых мембран. Окраска по Шуенинову. Ув. $\times 200$	С. 104

58	Таблица 1 – Состояние здоровья, акушерский анамнез и течение беременности и родов у матерей новорожденных детей (в %).	С. 64
59	Таблица 2 – Нозологическая структура летальности новорожденных перинатального периода	С. 66
60	Таблица 3 – Содержание макро-, микроэлементов и тяжелых металлов (мкг/г) в плаценте и легких у мертворожденных плодов в перинатальный период в Приаралье.....	С. 106
61	Таблица 4 – Содержание макро-, микроэлементов и тяжелых металлов (мкг/г) в легких и плаценте умерших новорожденных в перинатальный период Приаралья.....	С. 108