

ВВЕДЕНИЕ

Судебно-медицинские экспертизы и исследования трупов плодов и новорожденных являются в настоящее время относительно редкими. В судебно-медицинской практике частота их составляет 0,06-0,1% среди всех назначаемых экспертиз и исследований трупов. Между тем есть все основания экспертизы трупов плодов и новорожденных считать одними из наиболее сложных судебно-медицинских экспертиз, а специфичность решаемых вопросов, особенности объектов и методики экспертного исследования позволяют выделить их в отдельный подвид судебно-медицинской экспертизы трупа.

При этом некоторые представления об оценке плодов и новорожденных, сложившиеся в судебной медицине, требуют уточнения и корректировки. Это обусловлено, в первую очередь, достижениями медицины по выхаживанию новорожденных и переходом на международные критерии - характеристики плода и новорожденного, а также выделением в уголовном праве убийства матерью новорожденного ребенка (статья 106 УК РФ) в самостоятельный привилегированный (включающий обстоятельства, смягчающие вину) состав преступления.

Достоверное решение специальных вопросов при производстве судебно-медицинских экспертиз трупов плодов и новорожденных во многом определяется оценкой микроморфологического состояния органов и тканей. Однако критериев для адекватной гистологической оценки состояния органов и тканей от трупов плодов и новорожденных к настоящему времени разработано недостаточно. В литературе имеются лишь единичные работы, посвященные применению гистологических методов при данном подвиде судебно-медицинской экспертизы трупа. К наиболее значимым среди них можно отнести исследования С.Н. Бакулева (1944), П.А. Соколова (1957), П.П. Ширинского (1964), Н.А. Митяевой (1969), Г.А. Пашиняна (1971), В.Г. Науменко и Н.А. Митяевой (1980).

Вместе с тем современной биологией накоплен большой объем информации о пренатальном и постнатальном развитии морфологических структур разных органов и тканей, который целесообразно адаптировать для решения экспертных судебно-медицинских задач. Указанное обстоятельство может придать

данным квалифицированного гистологического исследования основное значение при решении практически всех вопросов, относящихся к компетенции судебно-медицинских экспертов при экспертизах трупов плодов и новорожденных. Как известно, в соответствии с потребностями правовой практики к таковым относятся: определение новорожденности, гестационного возраста, живорожденности, доношенности, зрелости, жизнеспособности и продолжительности внеутробной жизни. Особенно перспективными в отношении возможности объективного экспертного решения указанных вопросов являются количественные способы анализа и оценки морфологических проявлений, в частности, гистометрия и гистостереометрия. Количественные методы позволяют исключить субъективность оценки выявляемых данных и обеспечивают воспроизводимость результатов морфологических исследований, что является одним из важных доказательств научности экспертных суждений (выводов).

Основной задачей настоящей монографии является представление совокупности современных данных о пре- и постнатальном морфогенезе органов и тканей в целях научно обоснованного решения в практике широкого спектра вопросов, специфичных для рассматриваемого подвида судебно-медицинской экспертизы. При этом в первой главе авторы посчитали необходимым провести краткий экспертно-правовой анализ этих вопросов, а также представить некоторые собственные представления о характеристиках плодов и новорожденных.

В основу работы положены результаты собственных исследований, долгие размышления, дискуссии с коллегами и, конечно, данные современной литературы.

Авторы сознательно решили не включать в монографию данные, относящиеся к установлению причин мертворождения или неонатальной гибели, к формулированию судебно-медицинского диагноза при перинатальной смерти, а также к возможностям гистологического исследования последов. Это связано с тем, что в последние годы было издано несколько руководств и монографий отечественных авторов, подробно освещающих данные проблемы (см. напр. Милованов А.П., 1999; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002).

Объем иллюстративного материала не претендует на подробное наглядное сопровождение всех приводимых данных. По мнению

авторов, в рамках данной монографии это вряд ли целесообразно, поскольку во многом речь идет о давно известных и часто встречающихся морфологических изменениях, которые взыскательному читателю даже могут показаться банальными. Однако известные специалистам морфологические изменения рассматриваются в новом аспекте, а именно – с позиций решения специальных вопросов судебно-медицинской экспертизы перинатальной смерти. В книге подробно освещены, снабжены примерами и иллюстрированы недавно установленные особенности пре- и постнатального морфогенеза некоторых фетальных органов, которые открывают широкие возможности для точного и объективного определения живорожденности, гестационного возраста и продолжительности внеутробной жизни.

Монография адресована не только судебно-медицинским «экспертам-гистологам», но и судебно-медицинским экспертам «общего профиля». При этом считаем необходимым подчеркнуть, что только при их взаимодействии и преемственности в работе возможно успешное решение экспертных задач и, в конечном счете, достижение истины. Монография может быть полезна патологоанатомам, специализирующимся на исследованиях перинатальной смерти, а также врачам акушерам-гинекологами и неонатологам.

Авторы осознают, что некоторые положения могут быть предметом дискуссии, и поэтому с благодарностью примут все критические замечания и конструктивные предложения.

Авторы считают своим долгом выразить искреннюю благодарность коллегам, которые оказали неоценимую помощь при выполнении исследований и подготовке издания этой книги.

ГЛАВА 1. ЭКСПЕРТНО-ПРАВОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И АЛГОРИТМ РЕШЕНИЯ ВОПРОСОВ ПРИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ЭКСПЕРТИЗАХ ТРУПОВ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ

1.1. ПОНЯТИЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ

Согласно статье 106 УК РФ объективная сторона преступления заключается в убийстве матерью *новорожденного* (курсив наш. – авторы) ребенка. Из этого следует, что для правильной юридической квалификации события, связанного с обнаружением трупа младенца, ключевым является решение вопроса о новорожденности. Между тем, как это ни парадоксально, однозначного юридического и медицинского определения понятия «новорожденность» до последнего времени не существовало. В различных медицинских специальностях не было единых критериев и единого представления о временных границах новорожденности [Лобан И.Е., 2000; Качина Н.Н., Кильдюшов Е.М., 2003]. Указанные разногласия формально устранены МКБ-10, согласно которой период новорожденности начинается от момента и заканчивается через 28 полных дней после рождения¹. В этой связи все имеющиеся в судебно-медицинской литературе указания на то, что период новорожденности равен одним суткам, следует считать некорректными.

Выделение судебными медиками в качестве периода новорожденности отрезка времени в одни сутки обусловлено в основном тем, что в течение этого времени обычно выявляются так называемые «признаки новорожденности». Между тем, законодатель, выделяя среди видов убийства матерью новорожденного ребенка убийство в условиях психотравмирующей ситуации или в состоянии психического расстройства, под новорожденностью понимает более длительный период, равный 28

¹ Здесь и далее, если это не оговорено специально: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр). – Женева: ВОЗ, 1995. – Т. 1. – Ч. 2. – С. 626-629.

полным суткам², то есть совпадающий по длительности с таковым, регламентированным МКБ-10. Указанное обстоятельство делает традиционное понимание судебными медиками под периодом новорожденности временной интервал, равный одним суткам после родов, не только нецелесообразным, но и неправильным.

В аспекте анализируемых проблем следует подчеркнуть существующее несоответствие между уголовно-правовой и медицинской трактовками понятия «новорожденность», на что справедливо уже обращалось внимание [Лобан И.Е., 2000]. Это несоответствие заключается в том, что статья 106 УК в качестве преступления выделяет убийство матерью *новорожденного* ребенка *во время родов* (курсив наш. – авторы). В соответствии же с медицинским определением не всякий ребенок, погибший во время родов, считается новорожденным. Так, гибель плода в течение первого или второго периода родов, то есть до момента его полного извлечения из организма матери, расценивается как мертворождение, и такой плод новорожденным не является³. Указанное несоответствие между правовой и медицинской трактовкой отсутствует только в случае гибели младенца в течение третьего периода родов (последового).

Таким образом, и с медицинской, и с юридической точек зрения новорожденным считается ***родившийся живым младенец, проживший менее 28 полных суток после рождения*** (жирный курсив наш. – авторы).

Учитывая, что на судебно-медицинскую экспертизу неопознанными (соответственно, с неустановленными обстоятельствами рождения) фактически поступают только трупы мертворожденных плодов и живорожденных младенцев, погибших в раннем неонатальном периоде, такой подход к определению новорожденности с практической точки зрения удобен тем, что априорно позволяет признать новорожденным любого живорожденного младенца. При этом традиционно указываемые в судебно-медицинской литературе «признаки новорожденности» (состояние пуповины, наличие сыровидной смазки, помарок крови

² Научно-практический комментарий к Уголовному кодексу Российской Федерации: в 2-х т. – Н.Н.: Номос, 1996. – Т. 1. – С. 261-262.

³ Приказ – постановление Минздрава РФ и Госкомстата РФ № 318/190 от 04.12.1992 г. «О переходе на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения».

и мекония, родовая опухоль и др.) могут использоваться лишь в целях установления продолжительности внеутробной жизни и свидетельствуют об отсутствии ухода (при наличии некоторых признаков и, наоборот, об осуществлявшемся уходе, при отсутствии признаков).

1.2. ГЕСТАЦИОННЫЙ ВОЗРАСТ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ

Одной из важных и специфических задач при судебно-медицинской экспертизе трупов плодов или новорожденных является определение продолжительности внутриутробного развития плода или гестационного возраста. Данные о гестационном возрасте плода или новорожденного представляются важными для оперативно-следственных целей при поиске родильницы. Они также необходимы для сопоставления различных фетометрических параметров с показателями нормального развития плода в целях диагностики врожденных аномалий и синдрома задержки развития, а также для обоснованного суждения о жизнеспособности новорожденного. Кроме того, точное установление гестационного возраста определяет правильность регистрации исследуемых трупов плодов и новорожденных в органах ЗАГС.

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ № 318 и постановлению Государственного комитета РФ по статистике № 190 от 04.12.1992 г. «О переходе на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения» учреждения здравоохранения должны осуществлять регистрацию в медицинской документации всех родившихся живыми и мертвыми, имеющих массу тела при рождении 500 г и более, независимо от наличия признаков жизни.

При этом регистрации в органах ЗАГС подлежат:

- родившиеся живыми или мертвыми с массой тела 1000 г и более (или, если масса при рождении неизвестна, длиной тела 35 см и более или сроком беременности 28 недель и более), включая новорожденных с массой тела менее 1000 г – при многоплодных родах;

- все новорожденные, родившиеся с массой тела с 500 до 999 г, если они прожили более 168 ч после рождения.

Согласно указанным инструктивным документам для живорожденных определение массы тела должно быть проведено в течение первого часа жизни, до того, как в постнатальном периоде произойдет значительная потеря массы. Поскольку в судебно-медицинской экспертной практике данные о массе тела при рождении, об одноплодном или многоплодном характере родов не известны, гестационный возраст является основным критерием для решения вопроса о необходимости регистрации исследованных трупов плодов и новорожденных в органах ЗАГС.

В настоящее время существуют различные подходы к рациональной периодизации антенатального развития и, соответственно, к определению гестационного возраста [Милованов А.П., 1999]. Так, в публикациях эмбриологов, уделяющих основное внимание этапам становления зародыша, эмбриона и плода, исчисление гестационного возраста начинается с даты оплодотворения. В качестве меры гестационного срока при этом используется определение теменно-крестцового размера и числа сомитов эмбриона. Акушеры же, выделяя доимплантационное развитие, имплантацию, плацентацию, органогенез и плодный период, исчисляют гестационный возраст с первого дня последнего менструального кровотечения. Налицо несоответствие эмбриологическим постулатам, предполагающим дату отсчета гестационного возраста примерно на 2 недели позже. Кроме указанных эмбриологического и акушерского подходов к определению гестационного возраста в современной педиатрической литературе широко используется понятие постконцептуального возраста, представляющего собой сумму гестационного и календарного возраста ребенка [Воронцов И.М., Кельмансон И.А., Цинзерлинг А.В., 1997].

В настоящее время в соответствии с определением МКБ-10 гестационный возраст плода отождествляется с продолжительностью беременности и исчисляется с первого дня последнего нормального менструального цикла и выражается в полных неделях или полных днях. Это определяет единый подход при установлении гестационного возраста, в том числе и при экспертных судебно-медицинских исследованиях. Следует заметить, что вплоть до настоящего времени, несмотря на четкие дефиниции МКБ-10, в судебно-медицинской научно-методической литературе встречаются рекомендации к исчислению

гестационного возраста плодов второго и третьего триместров беременности с момента их зачатия [см. напр. Тимченко Г.П., Попов В.Л., Заславский Г.И., Бабаханян Р.В., 1999].

При судебно-медицинском исследовании определение гестационного возраста должно базироваться на объективных морфологических критериях, отражающих развитие плода. Необходимость поиска подобных критериев диктуется тем, что даже при регулярном акушерском наблюдении могут иметь место клинические ошибки, направленные как в сторону ложного увеличения, так и уменьшения гестационного возраста. Это связано с возможностью овуляции в условиях длительной аменореи, что приводит к значительному ошибочному удлинению гестационного срока [Сердюков М.Г., 1964]. С другой стороны, процесс имплантации, по времени совпадающий с началом очередной менструации, может сопровождаться маточным кровотечением, вызванным формированием геморрагических лакун в толще пролиферирующего трофобласта, в связи с чем возможно ошибочное уменьшение гестационного возраста на один менструальный цикл [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 1999].

Вследствие этого поиск объективных методов определения гестационного возраста является важной задачей не только для судебных медиков и патоморфологов, но и для акушеров, у которых в настоящее время наиболее точным методом для установления срока беременности считается ультразвуковая фетометрия [Персианинов Л.С., Демидов В.Н., 1982; Эсетов М.А., 1999, 2000]. В судебно-медицинской же экспертной практике установление гестационного возраста трупов плодов и новорожденных сопряжено с особой сложностью, заключающейся в отсутствии сведений об обстоятельствах смерти младенца и анамнестических данных. Даже при наличии у судебно-медицинского эксперта акушерско-анамнестических данных, последние, как правило, не заслуживают доверия и сами требуют проверки и подтверждения.

1.3. КРИТЕРИИ УСТАНОВЛЕНИЯ ЖИВОРОЖДЕНИЯ И МЕРТВОРОЖДЕНИЯ

В аспекте уголовного права принципиальным является вопрос о том, родился ребенок живым или мертвым, поскольку в случае

рождения мертвого ребенка отсутствуют основания для уголовного преследования матери.

Ранее единственным критерием живорождения считалось наличие внеутробного дыхания. Новые определения и критерии живорождения и мертворождения содержатся в приказе Министерства здравоохранения РФ № 318 и постановлении Государственного комитета РФ по статистике № 190 от 04 декабря 1992 г. «О переходе на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения». Этим документом учреждениям здравоохранения предписано живорождением считать «полное изгнание или извлечение продукта зачатия из организма матери вне зависимости от продолжительности беременности, причем плод после такого отделения дышит или проявляет другие признаки жизни, такие, как сердцебиение, пульсация пуповины или произвольные движения мускулатуры, независимо от того, перерезана пуповина и отделилась ли плацента». Мертворождением признается «смерть продукта зачатия до его полного изгнания или извлечения из организма матери вне зависимости от продолжительности беременности», при этом «на смерть указывает отсутствие у плода после такого отделения дыхания или любых других признаков жизни, таких, как сердцебиение, пульсация пуповины или произвольные движения мускулатуры».

Таким образом, критериями живорожденности или мертворожденности являются: имевшееся либо отсутствовавшее у плода после его полного извлечения из организма матери дыхание или сердцебиение, или пульсация пуповины, или произвольные движения мускулатуры. Однако в судебно-медицинской литературе неоднократно подчеркивалось, что морфологических проявлений сердцебиения плода, пульсации пуповины и произвольных движений мускулатуры пока не установлено, в связи с чем в практике решение этого вопроса по-прежнему ограничивается определением наличия или отсутствия следов внеутробного дыхания новорожденного [Крюков В.Н., Кильдюшов Е.М., 2000; Качина Н.Н., Кильдюшов Е.М., 2003].

Вместе с тем следует отметить, что объективным морфологическим подтверждением пульсации пуповины после рождения плода, является кровоизлияние в стенку пупочных сосудов и вартонов студень в области разделения пуповины с

формированием массивной интрафуникулярной гематомы [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002]. Однако наличие или отсутствие данного признака живорожденности напрямую зависит от срока пересечения пуповины, поскольку интрафуникулярная гематома образуется только при разделении пуповины на фоне пульсирующих пупочных сосудов сразу после рождения ребенка. Кроме того, самопроизвольное или артефициальное повреждение или даже разделение пуповины возможно до полного изгнания плода из родовых путей матери, например, при родах, осложненных выпадением и сдавливанием пуповины. В данном случае кровотечение из поврежденных пупочных сосудов может быть причиной интранатальной гибели плода, а наличие интрафуникулярной гематомы – поводом для ошибочного установления живорожденности.

Одним из факторов, затрудняющих использование наличия фуникулярной гематомы в качестве достоверного признака живорожденности, является возможность поступления на судебно-медицинское исследование трупа новорожденного без последа. Немаловажно также, что в ходе самопроизвольных родов вне лечебно-профилактического учреждения в условиях отсутствия специализированной медицинской помощи пересечение пуповины живорожденного плода, как правило, производится после прекращения пульсации пупочных сосудов (то есть без образования фуникулярной гематомы) или не производится вовсе. Учитывая изложенное, следует согласиться с мнением авторов, считающих наличие признаков внеутробного дыхания практически единственным достоверным критерием живорожденности [Крюков В.Н., Кильдюшов Е.М., 2000; Качина Н.Н., Кильдюшов Е.М., 2003].

1.4. ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ НОВОРОЖДЕННОГО

В аспекте юридической оценки действий матери, направленных на причинение смерти, и установления причины смерти новорожденного необходимым является разрешение вопроса о жизнеспособности/нежизнеспособности новорожденного. Жизнеспособным новорожденным считается младенец, который: а) достиг определенной степени зрелости и б) не имеет несовместимых с жизнью аномалий развития. Если с последним критерием ясность более или менее существует, то по поводу

первого (степени зрелости) в специальной литературе и нормативных документах однозначного мнения нет. Так, для оценки степени зрелости новорожденного в настоящее время в качестве основных используются показатели массы и длины тела при рождении. При этом в качестве границ жизнеспособности указываются разные значения: массы тела – 1000 г, 1500 г, 1500-1600 г, длины тела – 35 см, 38-40 см, 40 см [Смолянинов В.М., Ширинский П.П., Пашиян Г.А., 1974; Качина Н.Н., Кильдюшов Е.М., 2003]. Не вносит ясности в этот вопрос и приказ- постановление Минздрава и Госкомстата РФ от 04.12.1992 г.⁴, который предписывает принимать меры к выхаживанию любого недоношенного новорожденного, в том числе и с экстремально низкой массой тела. Тем самым данным нормативным документом допускается жизнеспособность новорожденного с массой тела даже менее 1000 г.

Таким образом, изложенное свидетельствует, что однозначных антропометрических критериев жизнеспособности новорожденного в настоящее время нет. Между тем, такие критерии необходимы для объективной экспертно-правовой оценки неонатальной смерти не только при судебно-медицинских экспертизах трупов младенцев, но и в клинической практике, в частности, при определении тактики в отношении выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела. В этой связи актуальным представляется определение системы критериев жизнеспособности со смещением акцента с линейно-весовых показателей новорожденного на морфологические, физиологические и другие параметры способности плода к внеутробной жизни. Таковыми, в частности, являются морфологические признаки, свидетельствующие о степени развития, обеспечивающей способность новорожденного к самостоятельному внеутробному дыханию.

Препятствием на пути решения указанной проблемы является отсутствие единого определения понятия «жизнеспособность». В настоящее время под жизнеспособностью новорожденного часть авторов понимает способность его к существованию вне организма матери без оказания медицинской помощи [Качина Н.Н., Кильдюшов Е.М., 2003]. Другие авторы приводят это же

⁴ Приложение 3.

определение, но без упоминания об отсутствии медицинской помощи [Хохлов В.В., 2003], тем самым, признавая жизнеспособными и тех новорожденных, которые могут выжить лишь при наличии медицинского ухода. Изложенное, а также потребности клинической практики в разработке тактического алгоритма в отношении выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела в настоящее время делают необходимым пересмотр самого понятия «жизнеспособность» с выделением критериев *абсолютной* (независимо от наличия медицинской помощи) *жизнеспособности* и *относительной* (при условии оказания медицинской помощи) *жизнеспособности* (курсив наш. – авторы).

1.5. ДОНОШЕННОСТЬ (КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА) И ЗРЕЛОСТЬ (КАЧЕСТВЕННЫЕ КРИТЕРИИ)

Среди вопросов, ставящихся следственными органами на разрешение судебно-медицинской экспертизы трупов плодов и новорожденных, обычно присутствуют вопросы о доношенности и зрелости. Сама по себе зрелость или незрелость, как и доношенность или недоношенность плода юридического значения не имеет и, соответственно, нет принципиальной необходимости в экспертном решении этих вопросов. С позиций права при установлении меры наказания матери за убийство новорожденного определенное значение может иметь жизнеспособность либо нежизнеспособность новорожденного. Традиционно важность определения зрелости (или незрелости) объяснялась необходимостью обоснования жизнеспособности, поскольку зрелый новорожденный при отсутствии несовместимых с жизнью аномалий развития и заболеваний всегда является жизнеспособным. Действительно, жизнеспособность зависит от степени зрелости плода, однако появляется она гораздо раньше наступления зрелости. Поэтому жизнеспособным может быть и незрелый плод.

Согласно определениям МКБ-10 под недоношенностью понимается беременность, завершенная родами при сроке менее 37 полных недель (менее 259 дней), под доношенностью – при сроке от 37 полных недель до 42 полных недель (259-293 дня), а под

переношенностью – при сроке в 42 полные недели или более (294 дня и более). Таким образом, продолжительность физиологически протекающей беременности определена периодом 259-293 дня включительно, а роды, наступившие в течение указанного периода, считаются срочными.

В отличие от доношенности зрелость (как качественная характеристика) характеризует определенную степень физического развития новорожденного. Выраженность незрелости уменьшается по мере увеличения продолжительности беременности, и в норме плод становится зрелым при достижении доношенности. Соответственно, любой недоношенный плод в определенной степени является незрелым. При ряде патологических состояний незрелым может быть и доношенный плод.

В связи с тем, что выраженность применяющихся в судебно-медицинской экспертной практике показателей зрелости сильно коррелирует с продолжительностью беременности, понятия доношенности и зрелости зачастую отождествляются, а комплекс морфологических показателей, применяющийся для определения зрелости, используется также и для определения доношенности. При этом необходимо отметить, что стандарт показателей для установления доношенности и отдельно зрелости новорожденного действующими нормативными актами не определен, и его выбор в каждом конкретном случае является субъективным [Кильдюшов Е.М., Плаксин В.О., Ломовицкий М.С. и др., 2000]. Более того, до настоящего времени отсутствует научно обоснованное определение понятий «незрелый плод» и «зрелый плод».

По нашему мнению, вместо понятия «незрелость плода» следует выделять понятие «незрелость органа (органов) плода и тканей последа». При этом необходимо различать два вида незрелости: а) незрелость, обусловленную недоношенностью, но соответствующую гестационному возрасту; б) незрелость, не соответствующую гестационному возрасту вне зависимости от степени недоношенности. Из этого следует ряд практических рекомендаций для медико-статистической регистрации.

1. Незрелость органов и тканей, вызванную недоношенностью, в судебно-медицинском диагнозе и в экспертных выводах следует отражать в том случае, если она была критической, обусловила нежизнеспособность новорожденного и явилась причиной его смерти. Такая форма незрелости конкретного органа должна, на

наш взгляд, иметь статус отдельной нозологической единицы. Примером могут служить первичный ателектаз легких и болезнь гиалиновых мембран, нетравматические внутричерепные (внутрижелудочковые) кровоизлияния, являющиеся маркерами незрелости соответственно респираторной паренхимы легких и перивентрикулярных отделов головного мозга новорожденного. Подтверждением правильности такой точки зрения может служить МКБ-10, согласно которой понятие «первичный ателектаз» является синонимом «легочной гипоплазии, обусловленной недоношенностью» в отличие от врожденной гипоплазии, расценивающейся в качестве врожденного порока развития легких⁵.

Вполне естественно, что обоснование таких причин смерти должно базироваться в том числе и на данных о степени недоношенности (иными словами, на точных данных о гестационном возрасте). Если незрелость органов, обусловленная недоношенностью, не отразилась на жизнеспособности новорожденного и не состоит в причинной связи с его смертью, термин «незрелость» в судебно-медицинском диагнозе и в экспертных выводах употреблять не следует, поскольку последняя уже подразумевается под термином «недоношенность» с указанием ее степени.

2. Незрелость органов и тканей, не соответствующая гестационному возрасту, всегда должна расцениваться как патологическое состояние и отражаться в структуре судебно-медицинского диагноза и в обосновании выводов о причине внутриутробной гибели плода или нежизнеспособности новорожденного. Таковыми, например, являются незрелость органов плода при синдроме задержки развития, патологическая незрелость легких при некоторых видах хромосомных аномалий и диабетической фетопатии.

При таком подходе постановка и специальное экспертное решение вопроса о зрелости становится излишним, поскольку ответ на него дублируется при обосновании выводов о причине смерти и жизнеспособности. Ненужным также является и решение вопроса о доношенности - недоношенности, поскольку сами по себе эти качественные характеристики юридического значения не имеют. В оперативно-розыскном же отношении важным представляется

⁵ Там же. – С. 116,155.

гестационный возраст (количественная характеристика, указывающая на продолжительность беременности).

1.6. АЛГОРИТМ РЕШЕНИЯ ВОПРОСОВ ПРИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ЭКСПЕРТИЗАХ ТРУПОВ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ

Изложенная характеристика основных понятий, специфичных для перинатального и неонатального периодов, и их критериев в значительной степени определяет перечень и оптимальную последовательность решения вопросов при производстве данного подвида судебно-медицинской экспертизы трупа.

Проведенный анализ позволяет сделать вывод, что правильным и наиболее рациональным представляется следующий алгоритм решения специальных вопросов при судебно-медицинских экспертизах перинатальной смерти: обоснование живорожденности → определение продолжительности внеутробной жизни → установление гестационного возраста → обоснование жизнеспособности и установление причины смерти (рис. 1). Использование предлагаемого алгоритма и приведенных критериев при производстве судебно-медицинских экспертиз трупов плодов и новорожденных оптимизирует процесс экспертной оценки, отвечает задачам правовой оценки события и соответствует требованиям МКБ-10.

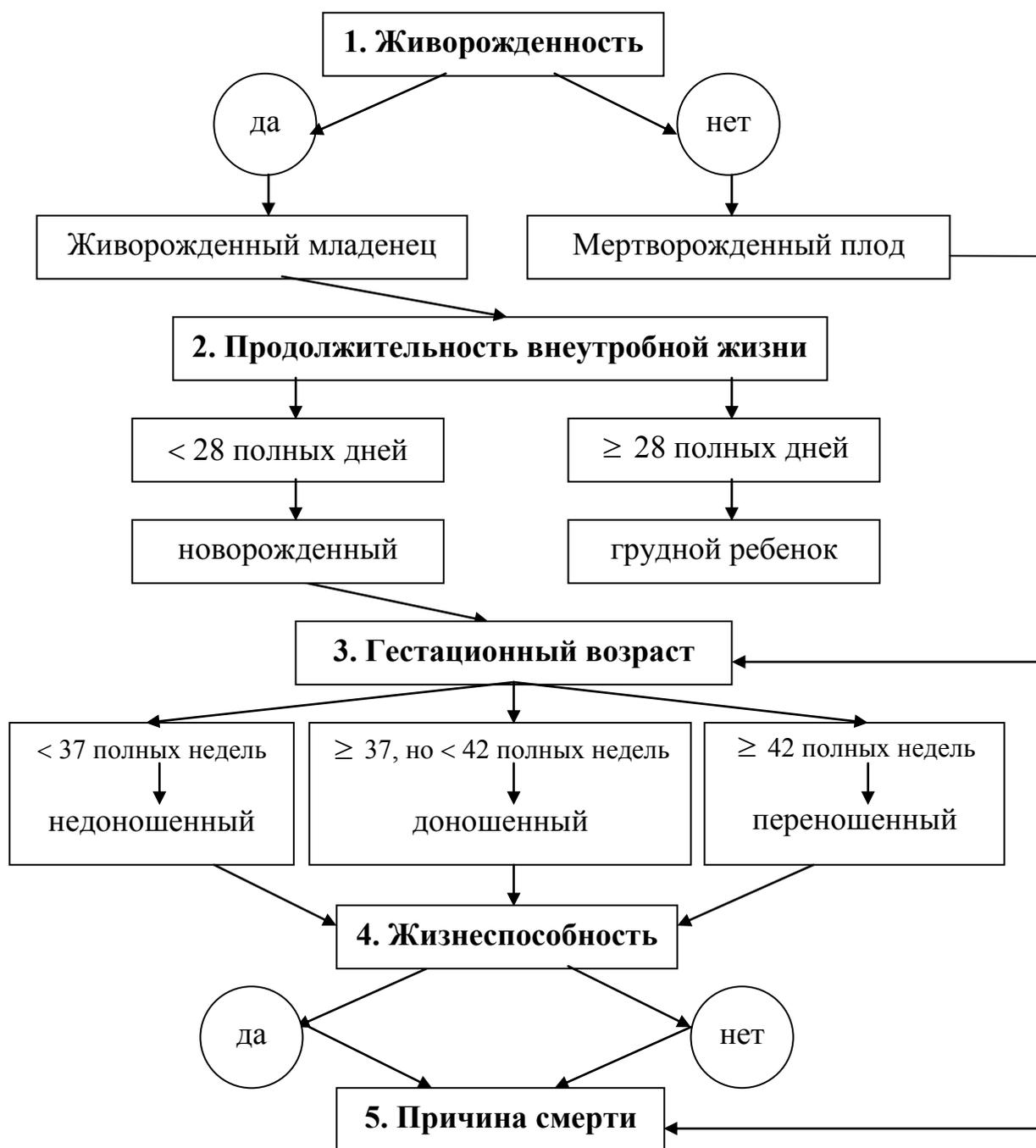


Рис. 1. Алгоритм решения вопросов при судебно-медицинских экспертизах трупов плодов и новорожденных.

ГЛАВА 2. СУДЕБНО-ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЖИВОРОЖДЕННОСТИ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ

2.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИВОРОЖДЕННОСТИ С ПОМОЩЬЮ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕГКИХ

Для определения живорожденности было предложено большое количество методов, неравнозначных по своей трудоемкости, диагностической ценности и получивших различное распространение в экспертной практике. Наиболее простыми, подлежащими к обязательному применению, являются методы, основанные на «макроскопическом» выявлении пневматизации легких и желудочно-кишечного тракта (плавательные пробы, рентгенологическое исследование). Однако возможности этих методов ограничены при непродолжительном периоде внеутробной жизни, при даже незначительных гнилостных процессах.

Установление живорожденности возможно с помощью комплекса лабораторных методов исследования, включающего эмиссионный спектральный анализ внутренних органов плода, электрофорез белковых фракций фетальной крови, биохимическое исследование плаценты [Пашинян Г.А., 1963, 1971; Маршани З.М., 1968; Белова И.В., 1970; Смольянинов В.М., Ширинский П.П., Пашинян Г.А., 1974]. Однако ввиду своей трудоемкости и сложности указанные методы определения живорожденности не получили широкого практического применения.

Вследствие этого наиболее информативным методом судебно-медицинской диагностики живорожденности стало гистологическое исследование органов и тканей плода с целью выявления происходящих в них постнатальных изменений. Наиболее демонстративно эти изменения проявляются в дыхательной и кровеносной системах новорожденного при переходе последнего на внеутробное дыхание с последующей сменой фетального типа кровообращения на взрослый. Гистологическое исследование родовой опухоли, пупочных артерий и пупочного кольца также дает возможность решать

вопрос о живо - или мертворожденности. Однако происходящие в указанных тканях изменения в силу относительно медленного развития преимущественно используются для установления продолжительности внеутробной жизни новорожденного. Кроме того, изменения родовой опухоли в принципе не могут служить критерием живорождения, поскольку родовая опухоль формируется во время родов, вследствие чего ее морфология может быть совершенно схожей при интранатальной гибели плода и его смерти сразу после родов. Поэтому фактически приоритет в определении живорожденности принадлежит лишь гистологическому исследованию легких. При этом приходится констатировать, что приводимые в литературе основные дифференциально-диагностические критерии живо - и мертворожденности, обнаруживаемые при гистологическом исследовании легких, преимущественно выделены в работах, выполненных в середине ушедшего столетия [Бакулев С.Н., 1944; Черваков В.Ф., 1959; Митяева Н.А., 1969]. Многие положения данных исследований уже не соответствуют уровню современных представлений о функциональной морфологии фетальных легких в норме и при патологии, а разработанные критерии живорожденности не применимы для оценки легких глубоко недоношенных плодов. Несмотря на это, к сожалению, даже недавно изданные научные труды, посвященные проблемам судебно-медицинской диагностики живорожденности, изобилуют «механическим» цитированием сведений полувековой давности.

Поскольку правильное понимание процессов морфофункционального развития легких является важным для экспертной судебно-медицинской оценки, следует рассмотреть современные представления об этих аспектах.

2.1.1. МОРФОЛОГИЯ ЛЕГКИХ В ПРЕНАТАЛЬНОМ И ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ РАЗВИТИЯ

Пренатальный морфогенез легких описан во многих работах [Adamson J.V.R., 1991; Burri P.H., 1991; Загорулько А.К., Биркун А.А., Новиков Н.Ю., 1995]. Однако и в настоящее время имеются разногласия о хронологии и характере морфологической перестройки легких в различные периоды пренатального развития. Прежде всего, они касаются обоснованности выделения

«альвеолярной» стадии во время пренатального развития легких, поскольку многие исследователи считают, что альвеолы формируются только после рождения [Boyden E.A., 1977; Farrel P.M., 1982; Burri P.H., 1991; Романова Л.К., 2000]. На наш взгляд, наиболее рациональной является периодизация антенатального развития легких, предложенная Л.К. Романовой (2000). Указанный автор выделяет не три, как это принято в большинстве работ [Шишкин Г.С., Соболева А.Д., Валицкая Р.И., 1975; Adamson J.V.R., 1991; Загорулько А.К., Биркун А.А., Новиков Н.Ю., 1995], а пять периодов пренатального морфогенеза легких:

- 1) ранний эмбриональный период (первые 5 недель развития);
- 2) «псевдожелезистый» или «железистый» период (от 5 до 16 недель);
- 3) «каналикулярный» период (от 16 до 24-26 недель);
- 4) период «терминального мешка» (от 24-26 недель до момента рождения);
- 5) период сочетанного формирования мешотчатых структур и начало морфогенеза ограниченного числа альвеол, которые до момента первого вдоха заполнены жидкостью (от 36-й недели до рождения).

Краткая морфологическая характеристика указанных периодов пренатального развития легких сводится к следующему. Во время раннего эмбрионального периода развития легких в результате активной пролиферации эпителиальных клеток передней кишки появляется трахеальный зачаток, после чего формируются ветвления долевых бронхов и происходит деление легких на доли [Шишкин Г.С., Соболева А.Д., Валицкая Р.И., 1975; Relier J.P., 1981].

В течение «псевдожелезистого» периода формируются все предацинарные ветвления бронхов, включая терминальные бронхиолы; в стенках трахеи и крупных бронхов появляются хрящи, а также подслизистые железы, происходит дифференцировка клеточных популяций эпителиальной выстилки дыхательных путей, развиваются бронхиальные артерии и гладкомышечные элементы в стенках сосудов и бронхов вплоть до субсегментарных ветвлений [Романова Л.К., 2000]. Легкие в этот период на гистологических срезах выглядят как железа.

Первичные бронхи растут, образуя трубчатые структуры, выстланные эпителиальными клетками [Bucher U.A., Reid I.M.,

1961]. В литературе, посвященной изучению эмбриогенеза дыхательной системы, указанные трубчатые структуры называют «эпителиальными трубками». Концевые отделы ветвящихся первичных бронхов и их генераций, где образуются скопления активно пролиферирующих клеток, не имеют просвета и принимают вид округлых шароподобных образований, которые часто называют «терминальными почками». По мере роста легких соотношение площадей, занимаемых бронхиальными структурами и мезенхимой, меняется, достигая 1:1 к концу «псевдожелезистого» периода [Романова Л.К., 2000]. Кровеносные капилляры, располагающиеся в мезенхиме, не контактируют с «эпителиальными трубками» и малочисленны. Во многих кровеносных капиллярах просвет еще не сформирован, и они представлены лишь тяжами и группами активно делящихся эндотелиальных клеток.

Для «каналикулярного» периода развития легких, продолжающегося с 17-й по 26-ю неделю гестации, характерно формирование примитивных ацинусов, интенсивное развитие сосудов и врастание кровеносных капилляров в паренхиму легких, дифференцировка эпителиальных клеток на пневмоциты 1-го и 2-го типов, появление сурфактанта и фетальной легочной жидкости [Burry P.H., 1991; Романова Л.К., 2000]. Во время «каналикулярного» периода происходят дальнейший рост и ветвление «эпителиальных трубок», возрастает общий объем мезенхимы. Однако соотношение эпителия и мезенхимы меняется по сравнению с «псевдожелезистой» стадией в сторону преобладания эпителиального компонента. По мере роста и ветвления периферических «эпителиальных трубок», выстланных однорядным цилиндрическим эпителием, характерным для терминальных бронхиол, продолжают появляться короткие «трубочки», выстланные кубическим эпителием.

К 22-м неделям гестации отмечается образование примитивных ацинусов, которые содержат 2-3 респираторные бронхиолы и отходящие от них 6-7 генераций «терминальных почек», преобразующихся в альвеолярные мешочки в период образования «терминального мешка» [Relier J.P., 1981]. Существенной особенностью «каналикулярного» периода является интенсивное новообразование кровеносных капилляров и врастание их в мезенхиму по данным разных авторов с формированием или без

формирования контакта эпителиальных клеток с кровеносными капиллярами, что, возможно, указывает на значительные индивидуальные временные вариации в темпах формирования капиллярной сети в ацинусах на 17-26-й неделе. В конце «каналикулярного» периода начинается активная секреция фетальной легочной жидкости, которая заполняет пространство бронхов и ацинарных структур.

Во время периода «терминального мешка», который начинается с 26-й недели и продолжается до конца беременности, в концевых отделах респираторных бронхиол 3-го порядка формируются группы мешочков, имеющих сравнительно тонкую стенку [Burry P.H., 1991; Романова Л.К., 2000]. Примитивные альвеолы в стенках респираторных бронхиол и альвеолярных ходах отсутствуют. На 26-28-й неделе гестации продолжается дальнейшая дифференцировка ацинусов: формируются альвеолярные ходы, новые альвеолярные мешочки, появляются примитивные альвеолы. При этом эпителий, выстилающий будущие респираторные отделы легких, уплощается на значительном протяжении, а соединительнотканые перегородки между мешочками становятся тоньше.

В течение 30-37-ми недель гестации заканчивается формирование ацинусов, в которых хорошо различимы респираторные бронхиолы трех порядков, альвеолярные ходы и мешочки, содержащие примитивные альвеолы. Постепенно увеличиваются глубина альвеол и их число [Harding R., 1991]. Однако образование истинных альвеол, осуществляющих газообмен, начинается лишь с первым вдохом [Романова Л.К., 2000]. По мнению этого же автора нецелесообразно во время пренатального развития легких выделять «альвеолярный» период как самостоятельную фазу морфогенеза органа, поскольку в ряде случаев легкие новорожденных могут иметь морфологические признаки стадии «терминального мешка» и не содержать функционально полноценных альвеол или иметь их ограниченное число.

Следующие проблемные аспекты пренатального развития легких, важные с позиций судебно-медицинской оценки, связаны с вопросами о наличии фетального ателектаза в легких мертворожденных плодов и состоянии волокнистого каркаса легких у мертворожденных плодов и новорожденных.

Согласно данным судебных медиков [Бакулев С.Н., 1944; Смольянинов В.М., Ширинский П.П., Пашинян Г.А., 1974; Науменко В.Г., Митяева Н.А., 1980; Кузнецов Л.Е., 2002; Качина Н.Н., Кильдюшов Е.М., 2003] у мертворожденных плодов с гестационным возрастом более 28 недель при отсутствии каких-либо пороков развития в легких наблюдается картина первичного (фетального) ателектаза. Данное состояние, по мнению указанных авторов, характеризуется тем, что основная масса терминальных дыхательных путей (под которыми понимаются альвеолярные ходы и альвеолы) находится в спавшемся состоянии, а межальвеолярные перегородки утолщены за счет своей складчатости и «напластовывания» друг на друга покрывающих их клеточных элементов. Альвеолярные полости при этом определяются в виде тонких (около 0,05 мкм) щелей неправильной либо вытянутой формы [Науменко В.Г., Митяева Н.А., 1980]. Бронхи и бронхиолы также находятся в спавшемся состоянии. С.Н. Бакулев (1944) подчеркивал, что для легких мертворожденных типичным является отсутствие открытых альвеол и бронхов, кубическая форма респираторного эпителия. Эластические волокна междольковой соединительной ткани в легких мертворожденных плодов имеют вид витков, собранных в пучки.

Наряду с этим указанные авторы допускают, что в фетальных легких среди спавшихся могут встречаться обширные участки раскрытых альвеолярных полостей и бронхов, расправленные околоплодными водами, о чем свидетельствует наличие в их просветах твердофазных элементов амниотической жидкости [Науменко В.Г., Митяева Н.А., 1980]. Причем в случае аспирации околоплодных вод просветы дыхательных путей кажутся оптически пустыми, если плотные частицы в ней отсутствуют. По С.Н. Бакулеву (1944) участки легких, расправленные вследствие аспирации околоплодной жидкости, резко отличаются от участков, расправленных воздухом. поскольку альвеолы, растянутые амниотической жидкостью, обычно имеют неправильную угловатую или щелевидную форму, выстланы кубическим эпителием, окружены волнистыми, ненапрянутыми эластическими волокнами.

Описанной микроскопической картине фетальных легких традиционно противопоставляется строение легких у новорожденных аналогичного гестационного возраста, у которых

сразу после родов происходит раскрытие основной массы альвеолярных ходов и альвеол. При этом расправленные полости имеют четкие очертания, выстланы уплощенными пневмоцитами, альвеолярные перегородки относительно тонкие, эластические волокна натянуты в виде тонких дуг, нитей и завитков [Бакулев С.Н., 1944; Науменко В.Г., Митяева Н.А., 1980; Кузнецов Л.Е., 2002; Качина Н.Н., Кильдюшов Е.М., 2003].

Между тем, при гистологическом исследовании генерации бронхов и дистальные дыхательные пути независимо от периода их развития во всех отделах легких, кроме «терминальных почек» в течение «каналикулярного» периода», имеют оптически пустые просветы [Relier J.P., 1981]. Это соответствует данным других авторов, отмечавших отсутствие полного спадения альвеол в не содержащих воздух легких без признаков гниения [Поттер Э., 1971; Андреева Т.В., 1994].

Форма терминальных дыхательных путей и выстилающего их эпителия различается в зависимости от уровня дыхательных путей и конкретного периода их морфогенеза. Респираторные бронхиолы в течение «каналикулярного» периода развития выстланы активно пролиферирующим кубическим эпителием и имеют небольшие просветы правильной округлой формы. В периоды «терминального мешка» и морфогенеза примитивных альвеол эпителиальная выстилка респираторных бронхиол и альвеолярных ходов уплощается, а форма их просветов становится щелевидной. Просветы мелких бронхов и терминальных бронхиол имеют звездчатую форму.

Наличие просветов на всем протяжении дыхательных путей объясняется тем, что фетальные легкие человека и животных являются активно секретирующим органом [Relier J.P., 1981; Bland R.D., 1991]. Активная секреция фетальной легочной жидкости у человека начинается на 26-й неделе гестации, то есть в конце «каналикулярного» периода развития легких в результате одновременного активного трансэпителиального переноса ионов, главным образом хлоридов, и транссудации жидкости, бедной белком, из кровеносных сосудов. Постоянная секреция жидкости играет большую роль в формировании размера и конфигурации терминальных дыхательных путей. Оптически пустой вид просветов дыхательных путей фетальных легких объясняется тем, что фетальная внутрилегочная жидкость по сравнению с

амниотической жидкостью, а также лимфой и плазмой на порядок беднее белком [Bland R.D., 1991], а потому не прокрашивается эозином.

При первом вдохе фетальная легочная жидкость облегчает заполнение респираторного отдела легких воздухом. При этом часть жидкости служит источником субфазы функционирующих альвеол, на которой располагается сурфактант, что обеспечивает стабильность структур, где начинается газообмен. Элиминация фетальной жидкости из легких происходит сравнительно быстро при первых дыхательных движениях после рождения. Приблизительно 60% фетальной легочной жидкости резорбируется в периваскулярные лимфатические пространства в результате разности онкотического давления в интерстиции и лимфатических пространствах [Романова Л.К., 2000]. Освобождению альвеол от жидкости способствует также поверхностное натяжение альвеол и усиление кровотока в сосудах легкого при рождении. Немаловажное значение имеет сам акт родов, в процессе которого при прохождении плода через родовые пути легкие сдавливаются как губка, что обуславливает выход значительной части легочной жидкости из органа.

Переход к воздушному легкому во время рождения совершается через кратковременную промежуточную стадию, в течение которой воздушное пространство легких содержит смесь воздуха с еще не резорбированной внутрилегочной фетальной жидкостью [Ерохин В.В., Романова Л.К., 2000]. Легкое в таком состоянии названо «пенистым». Альвеолы таких легких функционируют либо как открытые, либо как закрытые пузырьки. Их устойчивость к спадению обеспечивается фосфолипидами сурфактанта, которые снижают поверхностное натяжение до величин, близких к нулю [Scarpelli E., Mautone A., 1984].

Имеются данные, что диаметр просвета терминальных дыхательных путей у мертворожденных помимо гестационного возраста зависит также от количества околоплодных вод. Развитие гипоплазии легких, характеризующейся редукцией количества бронхов, бронхиол и альвеолярных ходов, при маловодии известно достаточно давно, вследствие чего маловодие всегда рассматривалось как патология, ведущая к ограничению стимуляции роста органов дыхания плода [Бубнова Н.И., 2000]. Однако относительно недавно появились сообщения, что

многоводие также влияет на состояние терминальных дыхательных путей, степень раскрытия которых при данной патологии достигает таковой при внеутробном дыхании [Андреева Т.В., 1994]. При этом речь идет о строении легких у плодов без явлений аспирации амниотической жидкости. Указанный автор также подчеркивает, что при незрелости легких, соответствующей «каналикулярному» периоду развития, количество околоплодных вод не влияет на степень раскрытия терминальных дыхательных путей.

Относительно волокнистого каркаса легких ряд проведенных исследований показал, что в легких новорожденных эластические волокна обнаруживаются лишь в стенках бронхиол, а в стенках альвеолярных мешочков они отсутствуют [Романова Л.К., 2000]. Даже в фазу морфогенеза примитивных альвеол, начинающейся с 36-й недели и продолжающейся до момента родов, соединительнотканые перегородки между терминальными дыхательными путями содержат хорошо развитую сеть капилляров и богаты клеточными элементами, однако еще бедны коллагеновыми и эластическими волокнами. Причем наличие каких-либо патологических процессов в легком (кровоизлияния, воспаление) приводит к быстрому разрушению эластической ткани, в силу чего об истинном ее состоянии при исследовании аутопсийного материала судить чрезвычайно трудно [Андреева Т.В., 1994].

В первые месяцы после рождения эластические волокна видны в стенках бронхиол и слабо определяются в стенках альвеол. Постнатальное развитие эластической сети легких – длительный процесс. К 5 годам эластические волокна появляются в межальвеолярных перегородках. Однако полное развитие эластических структур в легких завершается лишь к 18-ти годам. В это время плотные пучки эластических волокон наблюдаются не только вокруг устьев альвеол, но и в межальвеолярных перегородках [Шишкин Г.С., Соболева А.Д., Валицкая Р.И., 1975; Романова Л.К., 2000]. На это же указывали и В.Г. Науменко и Н.А. Митяева (1980) подчеркивая, что даже у доношенных плодов эластические волокна в легких хотя и выявляются, но не везде отчетливо.

Таким образом, если вопрос о возможности и времени формирования альвеол в фетальных легких остается дискуссионным, то представления о существовании фетального

ателектаза в легких мертворожденных следует признать устаревшими. Кроме того, динамика толщины эпителиальной выстилки терминальных дыхательных путей (считавшаяся ранее показателем степени их раскрытия воздухом при дыхании) зависит главным образом от периода пренатального морфогенеза легких. Эластический каркас легких, особенности морфологии которого предлагалось использовать в качестве дифференциально-диагностического критерия дыхания новорожденного, даже у доношенных плодов не развит и формируется преимущественно в постнатальный период жизни.

Кровообращение фетальных легких характеризуется наличием сосудов с узким просветом и сравнительно толстыми стенками из-за значительного развития мышечного слоя [Кауфман О.Я., Гусев С.А., Орехов О.О., 2000]. Мелкие мышечные артерии легких узки, что определяет физиологическую гипертонию малого круга кровообращения во внутриутробном и раннем постнатальном периодах. Во внутриутробном периоде кровь поступает в ветви легочных артерий в количестве, необходимом лишь для кровоснабжения легочной паренхимы. Мелкие ветви сосудов системы малого круга включаются в кровоток только после начала внеутробного дыхания. Глубокие дыхательные движения и раскрытие капиллярной сети и мелких ветвей легочных артерий можно рассматривать как сочетанный рефлекторный акт, реализующийся после рождения. Иными словами, начало легочного дыхания служит пусковым механизмом для перестройки гемодинамики.

По данным В.Г. Науменко и Н.А. Митяевой (1980) в аэрированных участках легочной паренхимы, капилляры межальвеолярных перегородок расправлены и содержат форменные элементы крови. Вместе с этим указанные авторы подчеркивают, что одновременно с полнокровными участками в респираторной паренхиме обнаруживаются участки малокровия, что может быть связано со слабостью дыхательных движений, недостаточным расправлением легочной ткани и соответственно слабым раскрытием сосудистого русла малого круга кровообращения. Поэтому малокровие альвеолярной паренхимы само по себе не является абсолютным доказательством мертворожденности.

Кроме того, у мертворожденных может иметь место кровенаполнение капилляров альвеолярной паренхимы. Иногда оно

представляется значительным. Указанное явление согласуется с экспериментальными данными А.А. Черемных (1970), обнаружившего, что в течение 25-ти минут от начала воздействия внутриутробной гипоксии наблюдается спазм легочных капилляров, который сменяется быстрым возрастанием площади капиллярного русла легких, в терминальном периоде достигающей величины, значительно превышающей контрольный уровень у плодов до начала асфиксии.

В связи с включением мелких ветвей легочных артерий в кровотоки только после начала внеутробного дыхания, с целью установления живорожденности можно использовать метод посмертной вазорентгенографии, заключающийся во введении контрастного вещества в легочную артерию, в сочетании с микрометрией артерий уровня респираторных бронхиол [Качина Н.Н., Кильдюшов Е.М., 2003]. У дышавших легких выявляется «богатый» сосудистый рисунок, в то время как для недышавших легких характерна «бедность» сосудистого рисунка. Этим же методом можно решить вопрос об имевшем место вторичном ателектазе легких.

Однако все авторы, исследовавшие раннюю неонатальную перестройку кровеносного русла легких, подчеркивают, что постнатальная перестройка легочного кровообращения вообще происходит постепенно. Например, по данным О.Я. Кауфмана (2000) при посмертной вазорентгенографии легких мельчайшие разветвления легочной артерии хорошо выявляются на 5-е сутки после рождения. Ширина просвета артерий уровня респираторных бронхиол к моменту рождения достигает $10,2 \pm 0,54$ мкм, а ко 2-му дню жизни – в среднем 18-20 мкм [Науменко В.Г., Митяева Н.А., 1980]. Аналогичные морфометрические данные приводят и другие авторы [Кауфман О.Я., 1965; Кауфман О.Я., Гусев С.А., Орехов О.О., 2000]. Вследствие медленного становления взрослого типа кровообращения функционирование артериального протока патологическим считается только спустя 3 месяца после рождения [Герасимович А.И., 1996]. Причем недоношенность новорожденного удлиняет сроки перехода системы кровообращения на взрослый тип функционирования.

Таким образом, при судебно-гистологической экспертизе живорожденности диагностическая значимость преимущественно должна придаваться регистрации изменений респираторной

паренхимы, которые происходят уже при первых дыхательных движениях новорожденного, в то время как перестройка сосудистого русла и интерстициального компонента легких требует гораздо большего времени, выходя за рамки перинатального периода. Вследствие этого важнейшее значение для надежного установления живорожденности с помощью гистологического исследования легких приобретает создание критериев дифференциальной диагностики всех патологических состояний легких, реанимационных мероприятий и посмертных манипуляций с трупом, которые могут влиять на состояние терминальных дыхательных путей.

2.1.2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИГНОСТИКА ЖИВОРОЖДЕННОСТИ И МЕРТВОРОЖДЕННОСТИ

У доношенных новорожденных, родившихся без признаков внутриутробной асфиксии, с момента начала внеутробного дыхания происходит расправление основной массы альвеолярных ходов и альвеолярных мешочков. Расправленные в результате самостоятельного дыхания терминальные дыхательные пути имеют четкие очертания без признаков острого вздутия и не содержат элементов околоплодных вод. Такое состояние легочной ткани легко диагностируется как при макроскопическом исследовании трупа, так и при микроскопическом исследовании фрагментов легких.

Однако наступление в срок и неосложненное течение самопроизвольных родов без оказания медицинской помощи наблюдается не всегда. Как известно, зачастую имеют место преждевременные роды, роды, осложненные патологическим состоянием пуповины, преждевременной отслойкой плаценты, неправильным предлежанием плода. Подобные ситуации чреваты интранатальной гибелью, рождением недоношенного плода, плода в состоянии асфиксии или с проявлениями родовой травмы. В указанных случаях диагностика живорожденности представляет значительные трудности. При этом все разнообразие патологических процессов, влияющих на состояние терминальных дыхательных путей, можно разделить на четыре группы.

К первой группе относится комплекс различных дыхательных нарушений, возникающих у новорожденных в раннем

неонатальном периоде, характеризующихся ателектазированием респираторной паренхимы, наличие которого может привести к ошибочному установлению мертворожденности.

Вторую группу представляют изменения легких у мертворожденных плодов вследствие интранатального попадания воздуха в дыхательные пути при осуществлении внутриутробных дыхательных движений после достаточного открытия родовых путей и нарушения целостности плодного пузыря. Указанные изменения фетальных легких приводят к ложноположительной диагностике живорожденности.

Третью группу составляют изменения, вызванные искусственной вентиляцией легких, приводящей к насильственному расправлению и эмфизематозному расширению терминальных дыхательных путей. Такие изменения могут наблюдаться как в легких новорожденных, так и мертворожденных плодов и, соответственно, могут привести к ошибочному установлению живорожденности.

Четвертую группу составляют патологические процессы в легких, в частности, широкий спектр врожденных пневмоний и врожденных аномалий развития легких. Наблюдаются они как у живорожденных, так и у мертворожденных плодов, и одинаково затрудняют диагностику обоих указанных состояний.

Далее остановимся более подробно на морфофункциональной характеристике этих групп патологических процессов в аспекте дифференциальной диагностики живорожденности и мертворожденности.

Характеристика патологических процессов первой группы. К комплексу дыхательных нарушений, вызывающих ателектазирование легочной ткани у новорожденных, относятся первичный ателектаз, болезнь гиалиновых мембран и неонатальные аспирационные синдромы. Важно, что все указанные патологические состояния имеют статус самостоятельных нозологических форм и представлены в соответствующих рубриках МКБ-10.

Под первичным ателектазом подразумевается неполное расправление легких у недоношенных новорожденных вследствие морфологической и биохимической незрелости респираторной паренхимы. Микроскопически в легких при данной патологии определяется безвоздушность значительной части респираторной паренхимы, на фоне которой определяются диффузно

расположенные воздушные полости, представленные эмфизематозно расширенными просветами бронхиол и мелких бронхов (рис. 2). Из-за отсутствия должного функционирования легочной ткани в зонах ателектаза может наблюдаться малокровие терминальных ветвей легочных артерий. Указанная гистологическая картина в легких может привести к ошибочному заключению о мертворожденности.

Микроскопическая картина легких новорожденных, умерших от болезни гиалиновых мембран, характеризуется аналогичными морфологическими изменениями, с тем отличием, что эмфизематозному расширению подвергаются более дистальные генерации терминальных дыхательных путей (респираторные бронхиолы и альвеолярные ходы). При этом в аэрированных терминальных дыхательных путях появляется содержащая фибрин отечная жидкость, превращающаяся в эозинофильный фибриллярный материал с включением десквамированных альвеолоцитов, который в дальнейшем гомогенизируется с формированием гиалиновых мембран (рис. 3).

Несмотря на то, что первичный ателектаз и болезнь гиалиновых мембран по-прежнему являются основной причиной ненасильственной смерти недоношенных новорожденных, в судебно-медицинском отношении информационная значимость этой патологии мало изучена.

Устаревшие представления о существовании фетального ателектаза легких у мертворожденных плодов послужили причиной того,

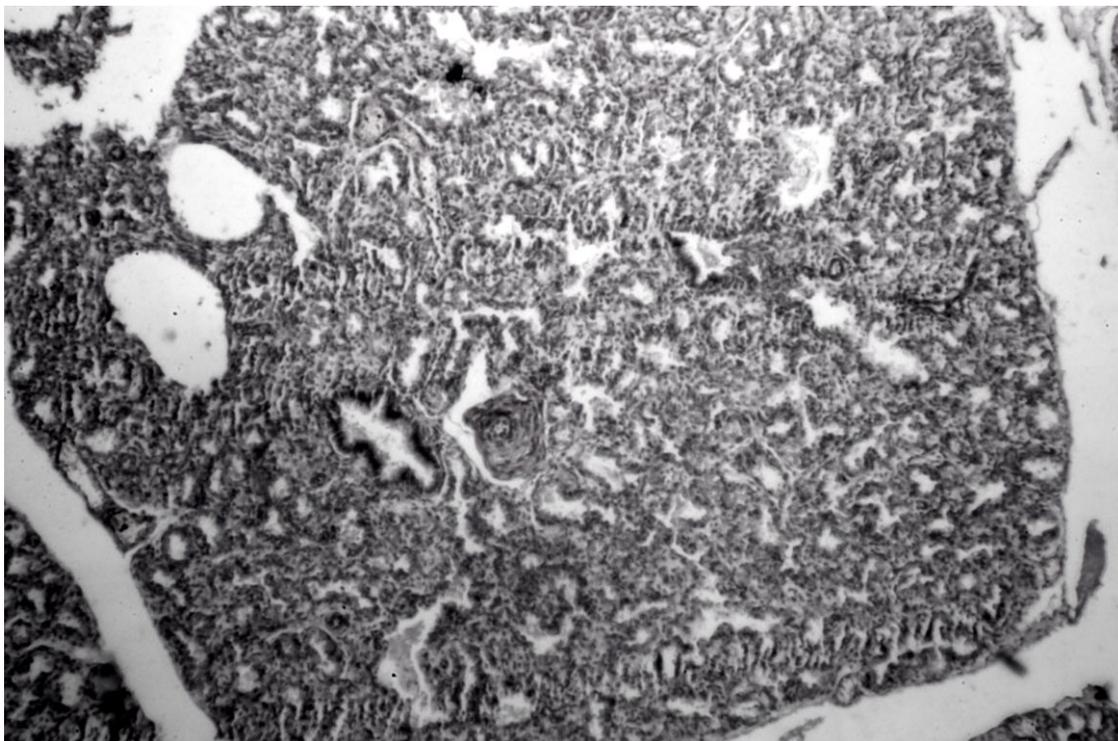


Рис. 2. Первичный ателектаз легких у глубоко недоношенного новорожденного. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

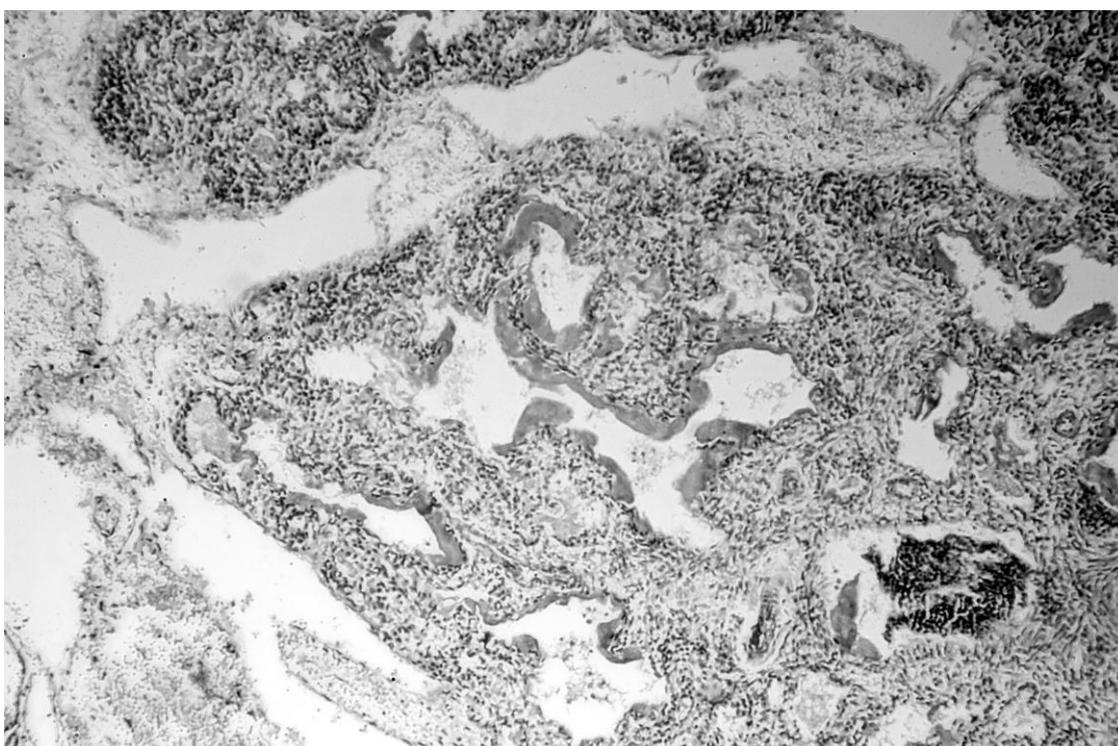


Рис. 3. Гиалиновые мембраны в легких новорожденного, погибшего от синдрома дыхательного расстройства. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

что такое патологическое состояние как первичный ателектаз, имеющее статус нозологической единицы, в специальной судебно-медицинской литературе получило название «вторичного ателектаза» [см. напр. Смольянинов В.М., Ширинский П.П., Пашина Г.А., 1974; Качина Н.Н., Кильдюшов Е.М., 2003]. По-прежнему дискутируется возможность образования гиалиновых мембран в легких мертворожденных [Смольянинов В.М., Ширинский П.П., Пашина Г.А., 1974; Суркова Н.А., 1975; Недугов Г.В., 2004]. Данное обстоятельство указывает на необходимость сопоставления имеющихся судебно-медицинских данных относительно названных форм дыхательных расстройств с современными представлениями о функциональной морфологии фетальных легких с целью выяснения диагностической значимости данных патологических состояний при установлении живорожденности и решении других вопросов, специфичных для судебно-медицинской экспертизы трупов плодов и новорожденных.

В этой связи нами были изучены легкие 38 новорожденных, погибших в неонатальном периоде от первичного ателектаза и болезни гиалиновых мембран. Всем новорожденным в зависимости от сроков развития дыхательных расстройств проводилась интенсивная терапия с применением искусственной вентиляции легких. Характеристика гестационного возраста у новорожденных указанных групп приведена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика гестационного возраста у новорожденных с первичным ателектазом (1-я группа) и болезнью гиалиновых мембран (2-я группа)

Группа	n	\bar{x}	$s_{\bar{x}}$	s	\tilde{x}	a_3	a_4	x_{\max}	x_{\min}	R
1-я	8	28,0	1,0	2,8	27,5	0,556	-1,193	32	25	7
2-я	30	29,0	0,4	2,3	29,0	0,380	-0,635	34	25	9

Анализ совокупности значений гестационного возраста у новорожденных, погибших от первичного ателектаза, показал ее неподчинение нормальному закону ($\chi^2 = 30,781$; $p = 0,009$; $D = 0,171$; $p > 0,1$) и хорошее соответствие равномерному распределению ($\chi^2 = 10,000$; $p = 0,820$; $D = 0,250$; $p > 0,1$). Распределение значений гестационного возраста у новорожденных,

погибших от болезни гиалиновых мембран, также не подчинялось нормальному закону ($\chi^2 = 12,154$; $p = 0,144$; $D = 0,172$; $p > 0,1$; Lilliefors $p < 0,05$). Характер распределений значений гестационного возраста у новорожденных указанных клинических групп легко можно объяснить с позиций современных представлений о роли сурфактанта в обеспечении стабильности респираторного отдела легких.

Ателектаз возникает при тех или иных нарушениях структуры легких, ответственных за поддержание постоянства формы и размеров респираторного отдела легких [Черняев А.Л., 2000]. К этим факторам относят:

- 1) эластические свойства стромы легких;
- 2) тонус гладкой мускулатуры респираторных бронхиол;
- 3) поверхностное натяжение альвеол, связанное со свойствами сурфактанта и секреторной функцией альвеолоцитов 2-го типа.

Механизм развития ателектаза легких новорожденных заключается в том, что во время первых дыхательных циклов из-за отсутствия или недостатка сурфактанта резко повышается поверхностное натяжение альвеол, и они спадаются на выдохе. Это происходит также из-за слабого развития соединительнотканного каркаса ацинусов, не способного обеспечить прочность их конструкции [Биркун А.А., Нестеров Е.Н., Кобозев Г.В., 1981; Ерохин В.В., Романова Л.К., 2000]. Кроме того, при дефиците сурфактанта повышение поверхностного натяжения альвеол способствует транссудации жидкости из кровеносных капилляров в альвеолы, фибрин которой с включением слущенных альвеолоцитов и служит материалом для формирующихся гиалиновых мембран [Кравцова Г.И., 1996].

Таким образом, развитие гиалиновых мембран тесно связано с определенным периодом перинатального морфогенеза фетальных легких, когда помимо дефицита сурфактанта и слабости волокнистого каркаса легких имеет место интенсивное вращание кровеносных сосудов в респираторную паренхиму с достижением определенной близости капиллярной сети к стенкам альвеолярных мешочков [Недугов Г.В., 2004]. Внеутробное дыхание при недостаточном развитии капиллярной сети на фоне дефицита или отсутствия сурфактанта приведет к ателектазированию респираторной паренхимы без появления альвеолярного отека – первой фазы формирования гиалиновых мембран.

Вряд ли можно согласиться с мнением ряда авторов, полагающих, что ателектаз легких, возникший в связи с образованием гиалиновых мембран, следует рассматривать исключительно как вторичный (обтурационный), исходя из того, что ткань легких вначале была воздушной, а после образования мембран воздух, содержащийся в просвете альвеол, подвергся резорбции вследствие прекращения газообмена [Качина Н.Н., Кильдюшов Е.М., 2003]. Нам представляется, что, по крайней мере, частично ателектазирование в легких с гиалиновыми мембранами по механизму развития сходно с таковым при формировании первичного ателектаза и развивается до появления самих мембран.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что появление гиалиновых мембран возможно лишь при внеутробном дыхании в период «терминального мешка», то есть в течение 27-35 недель гестации, что и имело место в исследованных нами наблюдениях. Причем в начале и конце указанного периода вероятность развития гиалиновых мембран у новорожденных по сравнению с его серединой заметно ниже, поскольку вследствие вариабельности в сроках развития фетальных легких в начале хронологического периода «терминального мешка» у большинства глубоко недоношенных новорожденных развивается первичный ателектаз. В конце периода, наоборот, вследствие достижения достаточной зрелости, переход на внеутробное существование для большинства новорожденных протекает без развития синдрома дыхательного расстройства.

Следует также учесть, что управляемое дыхание и экспозиция высоких доз кислорода под повышенным давлением при проведении искусственной вентиляции легких, пролонгируя продолжительность внеутробной жизни, способствует удалению сурфактанта и противодействует спадению альвеол путем повышения внутриальвеолярного давления. Это приводит к развитию гиалиновых мембран у той части глубоко недоношенных новорожденных, которые без проведения им искусственной вентиляции легких погибли бы от первичного ателектаза без образования гиалиновых мембран. Данное обстоятельство способствует некоторому расширению левой границы распределения значений гестационного возраста у новорожденных с синдромом дыхательного расстройства. Изложенное подтверждается данными литературы, согласно которым при

отсутствии искусственной вентиляции легких гиалиновые мембраны обнаруживаются только при сроках гестации 30-34 недель на фоне хорошо развитой капиллярной сети [Андреева Т.В., 1994].

Формирование первичного ателектаза, напротив, теоретически с одинаковой плотностью вероятности возможно только в течение «каналикулярного» периода пренатального морфогенеза легких на протяжении 22-26 недель гестации. Однако вследствие вариабельности в сроках индивидуального развития легких может иметь место смещение правой границы распределения за пределы «каналикулярного» периода.

Таким образом, развитие первичного ателектаза и болезни гиалиновых мембран свидетельствует о соответствии легких определенному, довольно узкому, периоду пренатального морфогенеза, вследствие чего по наличию указанных патологических состояний возможно достоверное установление живорожденности и определение гестационного возраста, степени зрелости и жизнеспособности новорожденного.

Известные клинико-морфологические и экспериментальные данные указывают, что следует различать первичный и вторичный дефицит сурфактанта [Клейменова Н.В., Клембовский А.И., 1999]. Первичный дефицит обусловлен морфологической и биохимической незрелостью респираторного отдела легких. Именно наличие этой, встречающейся наиболее часто, формы дефицита сурфактанта позволяет решать такие экспертные вопросы, как определение гестационного возраста, степени зрелости и жизнеспособности новорожденного. Вторичный дефицит возникает при замедлении синтеза или повышенной инактивации сурфактанта вследствие гипоксии, гиповолемии, гипероксии, при микроаспирации околоплодных вод, нейрогенной дисфункции микроциркуляции и газообмена, в результате воспаления и инфекции [Клейменова Н.В., Клембовский А.И., 1999]. Наличие морфологических проявлений дыхательных расстройств у новорожденных с данным видом дефицита сурфактанта не свидетельствует о незрелости респираторного отдела легких, но является объективным критерием живорожденности.

В отличие от вышеназванных форм пневмопатий неонатальные аспирационные синдромы наблюдаются преимущественно у

доношенных и переношенных плодов и редко встречаются у глубоко недоношенных новорожденных [Кравцова Г.И., 1996; Милованов А.П., 1999]. Это объясняется тем, что меконий в норме начинает отходить из ануса после 34-й недели гестации [Милованов А.П., 1999]. Кроме того, интенсивность внутриутробных дыхательных движений тоже зависит от гестационного возраста, вследствие чего крайне невелика у глубоко недоношенных плодов, подавляясь к тому же в условиях гипоксии [Harding R., 1991; Романова Л.К., 2000]. Концентрация роговых чешуек и пушковых волос в амниотической жидкости также возрастает пропорционально сроку гестации. При этом в отличие от мекония их концентрация в околоплодных водах не увеличивается на фоне хронической внутриутробной гипоксии [Поттер Э., 1971].

В результате указанных явлений и процессов даже при наличии выраженной гипоксии объем аспирированной амниотической жидкости у недоношенных плодов незначителен и характеризуется крайне низким содержанием твердофазных частиц (меконий, лануго, роговые чешуйки). Между тем, именно данные элементы амниотической жидкости ответственны за развитие дыхательных расстройств у новорожденного, поскольку жидкая составляющая аспирированного содержимого удаляется из легких во время «обжима» грудной клетки при прохождении плода через родовые пути, а также в результате резорбции лимфатической сетью легких, хорошее развитие которой является одной из особенностей структурной организации фетальных легких [Романова Л.К., 2000].

Микроскопически при аспирационном синдроме в легких новорожденных обнаруживаются три вида изменений:

- 1) наличие аспирированного содержимого в просветах дыхательных путей;
- 2) очаги ателектаза;
- 3) очаги эмфиземы.

Аспирированное содержимое в легких новорожденных помимо твердофазных частиц амниотической жидкости может содержать значительную примесь слизи родовых путей, которая, неравномерно располагаясь в дыхательных путях, обнаруживается в одних участках легких и отсутствует в других (рис. 4). Это объясняется тем, что при наличии внеутробного дыхания аспирированное содержимое по бронхам проникает в концевые отделы дыхательных путей, не попадая сразу во все из них. При

этом в зонах своей локализации аспирированное содержимое, как правило, представлено скоплениями плотно упакованных роговых чешуек, полностью выполняющих пространство альвеолярных ходов, умеренно растягивая их просветы (рис. 5). Значительная примесь или преобладание частиц мекония в аспирате редко отмечается у новорожденных, преимущественно наблюдаясь в легких мертворожденных плодов.

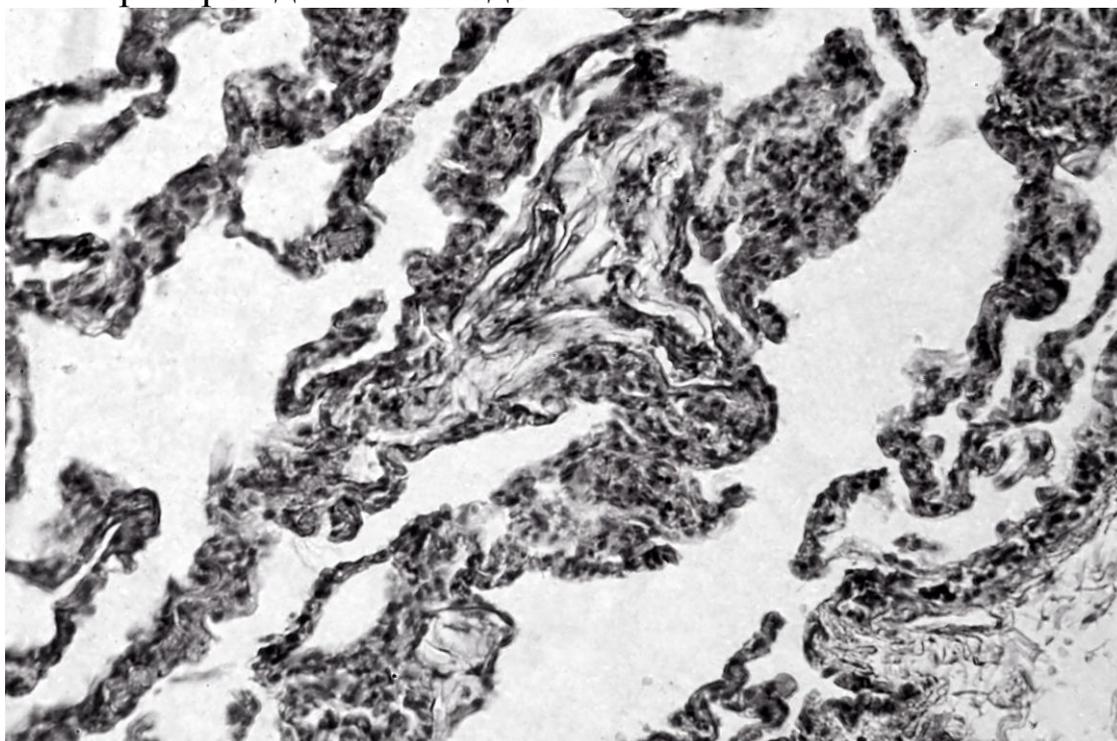


Рис. 4. Неравномерное распределение аспирированного содержимого в легком новорожденного. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

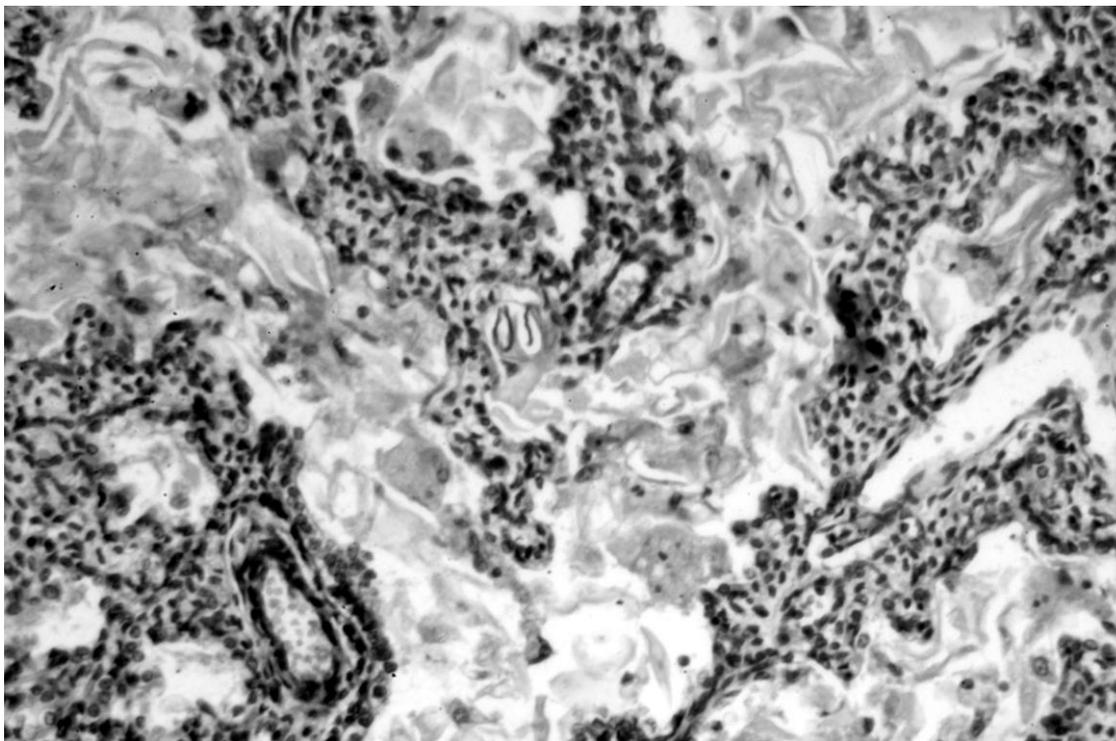


Рис. 5. Обтурация терминальных дыхательных путей аспирированным содержимым у новорожденного. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

Это объясняется тем, что длительное массивное отхождение мекония, прежде всего, обусловлено и происходит при хронической внутриутробной гипоксии.

Кроме наличия аспирированных масс аспирационный синдром у новорожденных постоянно сопровождается ателектазами и эмфиземой легких. Ателектазы при аспирационном синдроме отличаются от ателектазов, возникающих у глубоко недошенных плодов без аспирации, по механизму развития частично являясь обтурационными, а частично – обусловленными вторичным дефицитом сурфактанта, вследствие чего условно могут быть отнесены к вторичным, несмотря на то, что по времени возникновения они являются врожденными.

Третьим обязательным проявлением неонатального аспирационного синдрома является острая эмфизема легких. Эмфизематозные изменения при этом обнаруживаются во всех долях легких в виде очагов различной площади (рис. 6). Следует подчеркнуть, что самостоятельное дыхание без наличия искусственной вентиляции легких никогда не приводит к развитию у новорожденного интерстициальной эмфиземы.

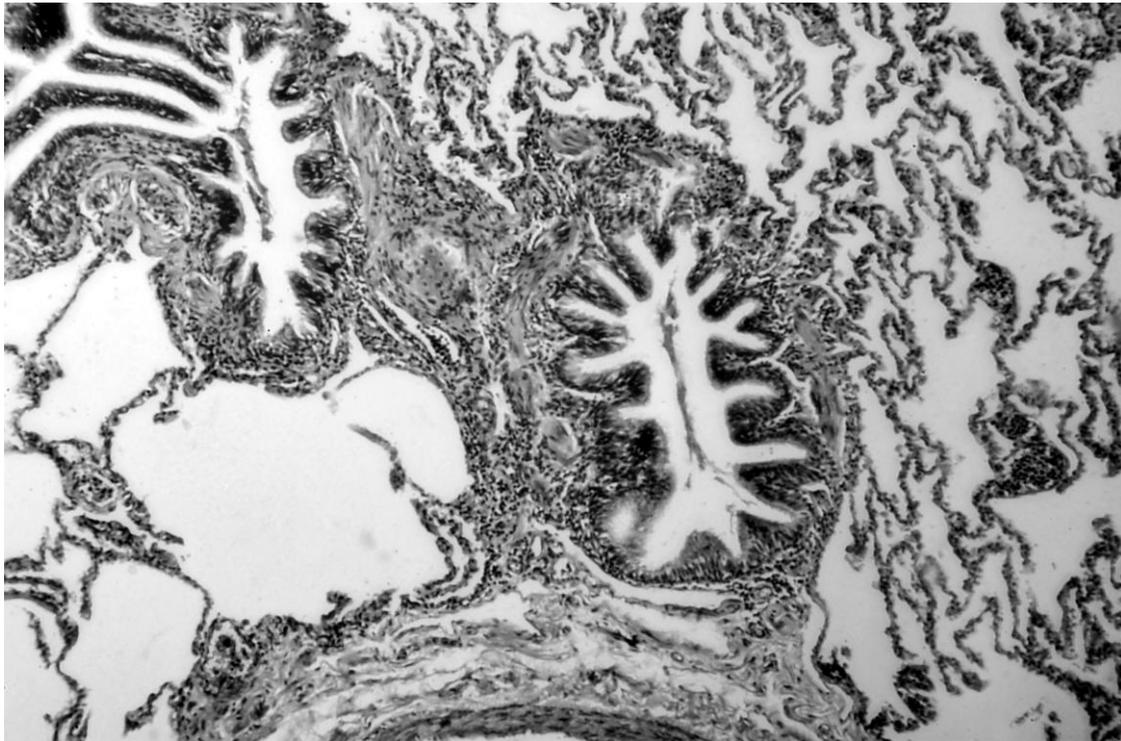


Рис. 6. Очаговый характер эмфиземы легких у новорожденного. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

Это объясняется тем, что для расширения терминальных дыхательных путей, в отличие от разрывов альвеолярных стенок и тем более интерстициальных прослоек и висцеральной плевры, требуется незначительное транспульмональное давление. Например, у доношенных новорожденных первый вдох с удалением фетальной жидкости из легких требует небольшого напряжения. Для его осуществления необходимо транспульмональное давление, равное 80 мм рт. ст. [Ерохин В.В., Романова Л.К., 2000].

У мертворожденных плодов, не подвергавшихся искусственной вентиляции легких, в случае внутриутробной аспирации при гистологическом исследовании в легких обнаруживается только аспирированное содержимое, представленное твердофазными элементами околоплодных вод (меконий, лануго, роговые чешуйки). Сама амниотическая жидкость, как правило, ввиду небольшого содержания в ней белка в срезах не видна. Имеются данные о возможности обнаружения частиц сыровидной смазки в аспирированных околоплодных водах при окрашивании срезов легких суданом [Науменко В.Г., Митяева Н.А., 1980]. Элементы околоплодных вод у мертворожденных плодов относительно

равномерно и в небольшой концентрации локализуются во всех отделах легких (рис. 7). Как уже отмечалось, характерной особенностью легких мертворожденных плодов, погибших от хронической внутриутробной гипоксии, является значительная примесь или преобладание в аспириате мекониальных частиц. Главным отличием от изменений в легких живорожденных при аспирационном синдроме является отсутствие у мертворожденных ателектазов и участков эмфиземы.

Неонатальные аспирационные синдромы, вызванные аспирацией крови, молока или срыгиваемой пищи, встречаются гораздо реже и легко диагностируются по наличию аспирированного содержимого инородного характера (отсутствующее в полости плодного пузыря или в родовых путях), а также ателектазов и гиалиновых мембран в легких, в данном случае являющихся вторичным процессом.

Характеристика патологических процессов второй группы. В литературе имеются указания о возможности частичного расправления легких у доношенных мертворожденных плодов в случаях родов с длительным безводным периодом [Науменко В.Г., Митяева Н.А., 1980]. При длительных родах не исключается гипоксическое раздражение дыхательного центра плода, открытие голосовой щели

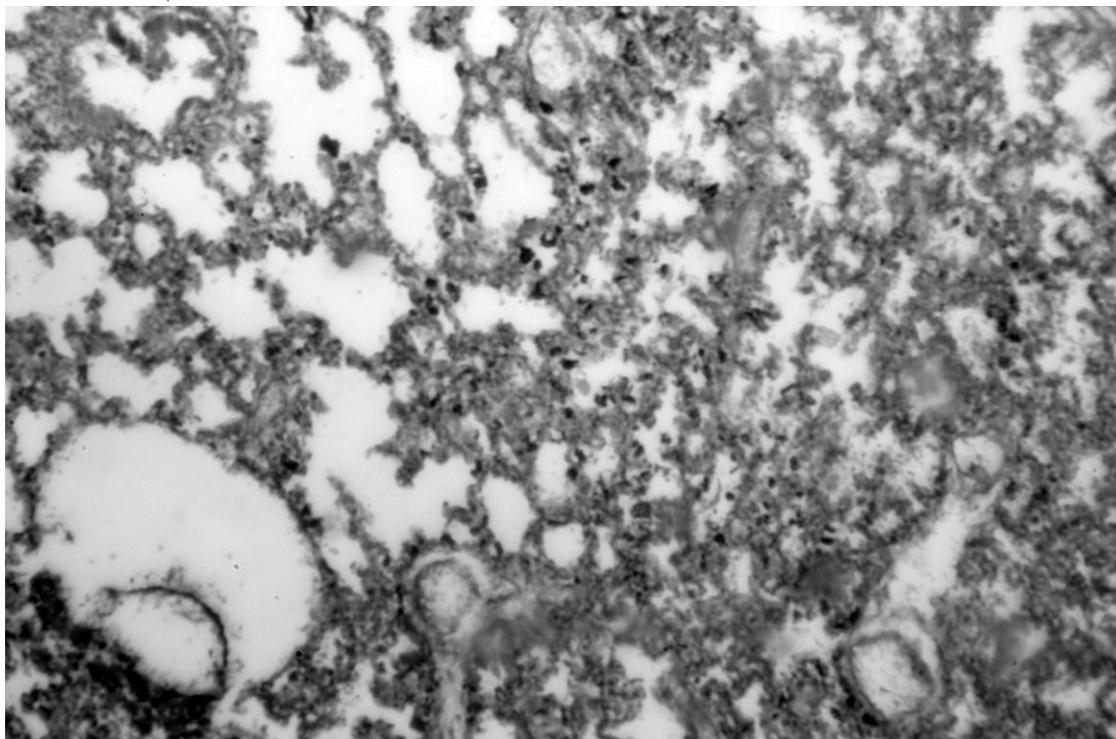


Рис. 7. Аспирация мекония при антенатальной гибели плода от хронической внутриутробной гипоксии. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

и появление внутриутробных дыхательных движений. Поскольку плодный пузырь при этом открыт и имеется доступ воздуха в родовые пути, он может проникать в легкие и приводить к расправлению альвеол. Однако все же плод может родиться без признаков дыхания.

Для терминологической ясности необходимо отметить, что в настоящее время под внутриутробными дыхательными движениями плода человека и других млекопитающих понимается периодическое изменение внутригрудного давления, сопровождающееся периодическим поступлением жидкости из трахеи в амниотическую полость и, наоборот, поступлением амниотической жидкости в трахею [Романова Л.К., 2000]. При этом во время «вдоха» диафрагма плода сокращается и движется в каудальном направлении, вызывая втягивающий эффект. Соответственно, во время «выдоха» происходит обратный процесс. Ритмическая активность дыхательных мышц наблюдается с 26-й недели гестации, нарастая по мере увеличения срока беременности. Внутриутробные дыхательные движения затормаживаются за несколько часов до начала родов. Биологический смысл внутриутробных дыхательных движений, которые не способствуют газообмену, полностью пока не раскрыт. Однако в литературе высказывается ряд предположений об их значении. В частности, считается, что внутриутробные дыхательные движения стимулируют рост и структурное развитие легких в течение антенатального периода, а также способствуют улучшению кровообращения в организме плода [Романова Л.К., 2000]. Кроме того, физиологическое значение внутриутробных дыхательных движений может заключаться в подготовке дыхательного аппарата к осуществлению будущей дыхательной функции [Сафонов В.А., Экслер Н.Д., Пелевинов В.А., 1983; Романова Л.К., 2000].

Отличительными признаками интранатального поступления воздуха в дыхательные пути при мертворождении являются неполное и неравномерное расправление респираторной паренхимы, а также наличие аспирации амниотической жидкости и слизи родовых путей. Гистологических отличий у таких

мертвоорожденных плодов от таковых у новорожденных с синдромом неонатальной аспирации не выявлено.

Характеристика патологических процессов третьей группы. Изменения в легких, затрудняющие установление живорожденности, в связи с искусственной вентиляцией легких могут наблюдаться как в легких новорожденных, так и мертвоорожденных плодов и характеризуются насильственным расправлением и эмфизематозным расширением терминальных дыхательных путей. При этом сложно определить, поступал ли воздух в легкие в результате самостоятельного внеутробного дыхания, вследствие реанимационных мероприятий, проводимых новорожденному, или путем искусственного раздувания легких у мертвоорожденных плодов.

Считается, что при искусственном дыхании в легкие новорожденных поступает воздух, раскрывая некоторые альвеолы, но полного расправления легких, как при естественном дыхании, никогда не наблюдается. Проникший в легкие воздух распределяется там неравномерно [Науменко В.Г., Митяева Н.А., 1980]. Характерным считается проникновение воздуха в верхние доли легких, размещение его в области верхушек, по передненижним краевым зонам и по междолевым поверхностям легкого. При искусственном дыхании выраженность изменений в легких в отношении количества поступившего в них воздуха не состоит в прямой зависимости от способа: большое значение при этом имеет продолжительность искусственного дыхания, доношенность ребенка и степень удаления слизи из верхних дыхательных путей [Сердюков М.Г., 1964].

Главным признаком искусственного поступления воздуха в легкие является острая эмфизема с нарушением целостности респираторной паренхимы (рис. 8). В отличие от умеренного острого вздутия легких при синдроме неонатальной аспирации без проведения искусственной вентиляции, при осуществлении последней эмфизематозные изменения более выражены. Они имеют характер глубоких структурных нарушений в виде множественных и обширных разрывов альвеолярных перегородок с образованием значительных эмфизематозных очагов, окруженных участками дистелектаза. Возможным также является возникновение пневмоторакса.

Перечисленные изменения могут наблюдаться как у новорожденных, так и у мертворожденных плодов, являясь абсолютными признаками искусственной вентиляции легких, проведенной любым способом (аппаратная или ручная вентиляция, искусственное дыхание). В отличие от альвеолярной эмфиземы и пневмоторакса интерстициальная эмфизема легких, пневмомедиастинум, подкожная эмфизема могут развиваться только у живорожденных при проведении аппаратной искусственной вентиляции легких. Поэтому наличие указанных состояний в судебно-медицинской экспертной практике должно расцениваться в качестве достоверных признаков живорожденности.

Характеристика патологических процессов четвертой группы. Врожденные пневмонии являются самым частым видом внутриутробных инфекционных поражений плода. Восходящее распространение урогенитальной микрофлоры сопровождается высокой вероятностью бактериального обсеменения внешних покровов, дыхательных путей и пищеварительного тракта плода, контактирующих с инфицированной околоплодной жидкостью. Наиболее уязвимыми в отношении внутриутробной инфекционной агрессии являются легкие в связи с их активным участием в обмене околоплодной жидкости [Милованов А.П., 1999; Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г. и др., 2004]. Вероятность сочетанного обсеменения плодных оболочек и легких плода возрастает по мере распространения экссудативного воспаления в составных компонентах последа и является максимальной при диффузном воспалительном процессе с вовлечением в него плодных оболочек, плаценты и пуповины [Глуховец Н.Г., 2000].

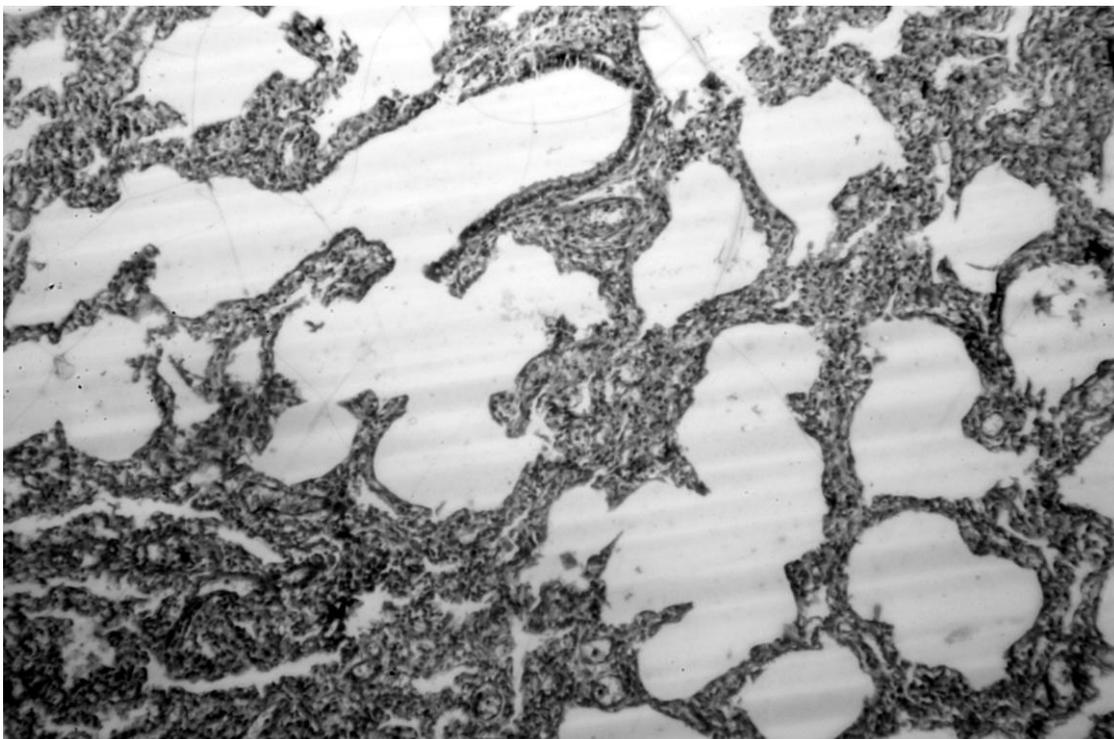


Рис. 8. Острая эмфизема при искусственной вентиляции легких новорожденного. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

Морфологическое своеобразие врожденных пневмоний обусловлено тем, что во внутриутробном периоде легкие не участвуют в осуществлении газообмена с окружающей воздушной средой и находятся в состоянии относительной гипофункции. В связи с этим отмечаются выраженная в различной степени незрелость альвеол, преобладание стромы, неактивное состояние микроциркуляторного русла, физиологический спазм легочных артерий. Это состояние исключает возможность выраженных экссудативных реакций. В случаях возникновения воспалительные процессы протекают преимущественно по типу пролиферативных изменений регионарных иммунокомпетентных клеток [Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г. и др., 2004]. Существенное влияние на морфогенез врожденной пневмонии оказывают интенсивность бактериального обсеменения и продолжительность контакта легких с инфицированной средой, которые вызывают поэтапное развитие воспалительного поражения легких.

В первой стадии врожденной пневмонии в просвете бронхиол и развивающихся альвеолярных структур обнаруживаются скопления нейтрофилов, не имеющих контакта с легочным эпителием. При этом характерны сохранность легочного эпителия, а также

отсутствие экссудативных и пролиферативных реакций со стороны сосудов и клеток стромы легких.

Вторая стадия характеризуется развитием десквамативно-дистрофических изменений легочного эпителия с появлением большого количества тканевых макрофагов в просветах терминальных дыхательных путей (рис. 9).

При третьей стадии врожденной пневмонии пролиферативные изменения альвеолярных макрофагов дополняются продуктивным интерстициальным компонентом с утолщением стромы и увеличением ее клеточной плотности за счет появления большого количества фибробластов и клеток моноцитарного ряда на фоне относительного уменьшения полиморфно-ядерных лейкоцитов в клеточном инфильтрате.

Морфологическая картина врожденной интерстициальной пневмонии имеет определенные различия в зависимости от срока гибели плодов [Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г. и др., 2004]. У антенатально погибших плодов преобладают продуктивные процессы с появлением лимфоидных инфильтратов в альвеолярных стенках и перибронхиальной строме. У поздних самопроизвольных выкидышей восходящее бактериальное инфицирование плодного пузыря достаточно большой давности часто проявляется гиперплазией бронхоассоциированной лимфоидной ткани при отсутствии лейкоцитарного экссудата в просветах терминальных дыхательных путей [Pabst R., 1990; Gould S.J., Isaacson P.G., 1993]. В отличие от этого в наблюдениях неонатальной смерти интерстициальная пневмония характеризуется сочетанием десквамативно-дистрофических изменений альвеолярного эпителия с моноклеарной инфильтрацией стромы легких. Тем не менее, единственным достоверным признаком неонатальной смерти при любой стадии воспалительного поражения легких служат обусловленные вторичным дефицитом сурфактанта проявления синдрома дыхательного расстройства в виде обширных полей первичных ателектазов с наличием кровоизлияний и гиалиновых мембран (рис. 10).

Из аномалий развития легких наибольшие затруднения при диагностике живорожденности вызывают врожденная гипоплазия (рис. 11) и врожденный кистозный аденоматоидный порок (рис. 12), наиболее часто встречающиеся среди врожденных пороков

легких [Wigglesworth J.S., Desai R., Guerrin P., 1981; Лазюк Г.И., 1991; Бубнова Н.И., 2000].

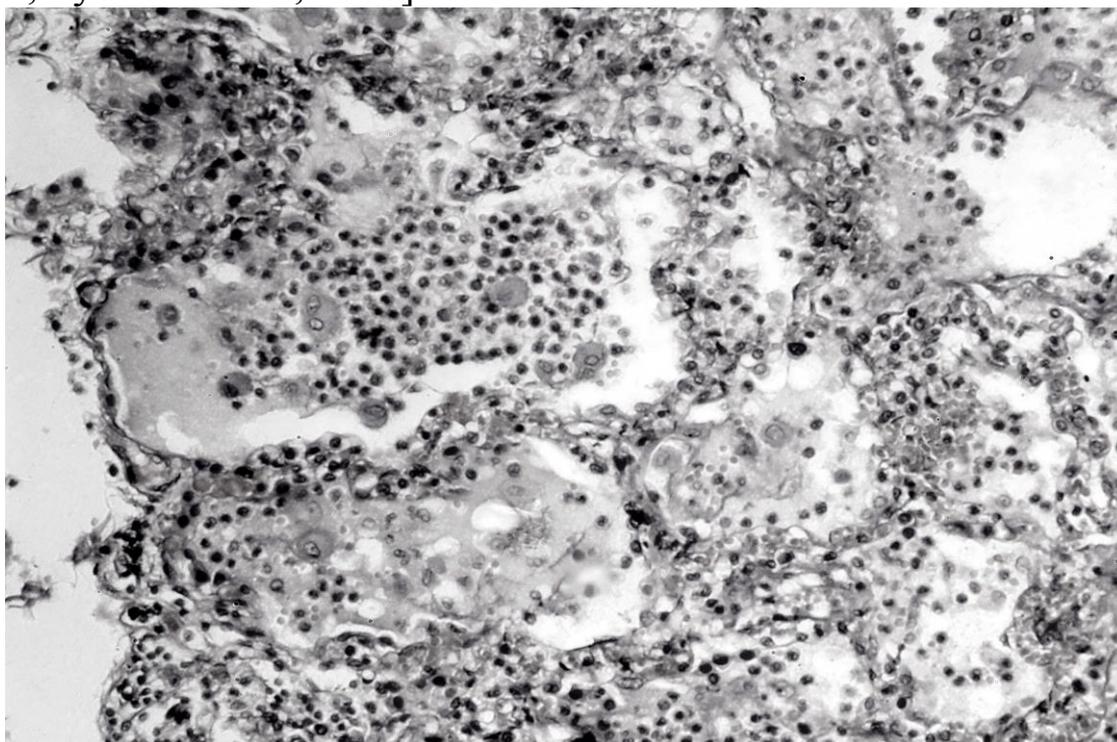


Рис. 9. Десквамативно-дистрофические изменения легочного эпителия при 2-й стадии врожденной пневмонии. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

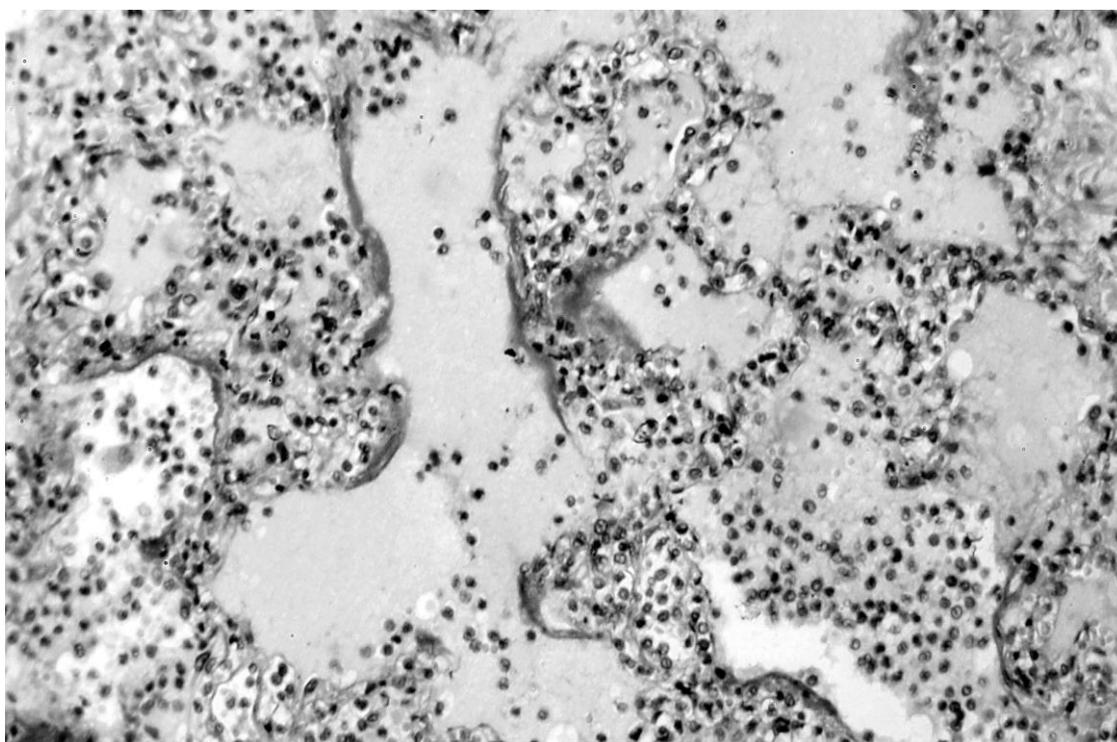


Рис. 10. Гиалиновые мембраны в легких новорожденного с врожденной пневмонией. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

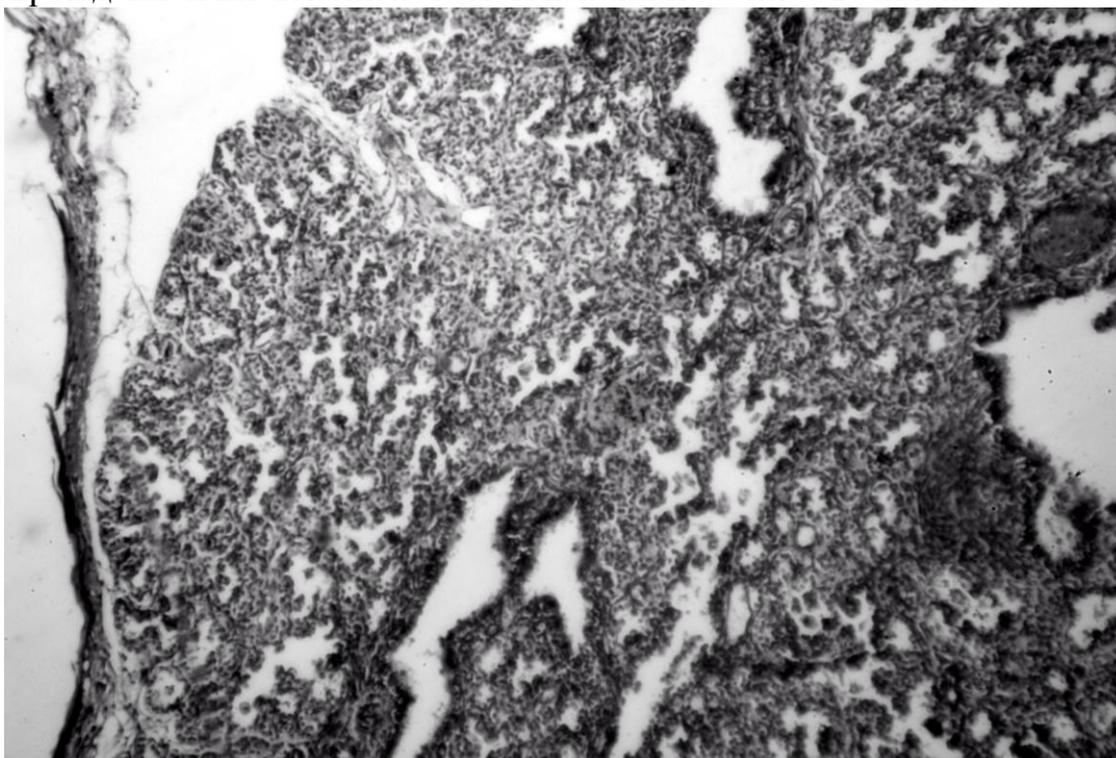


Рис. 11. Врожденная гипоплазия легкого. Субплевральное расположение хрящевых бронхов. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

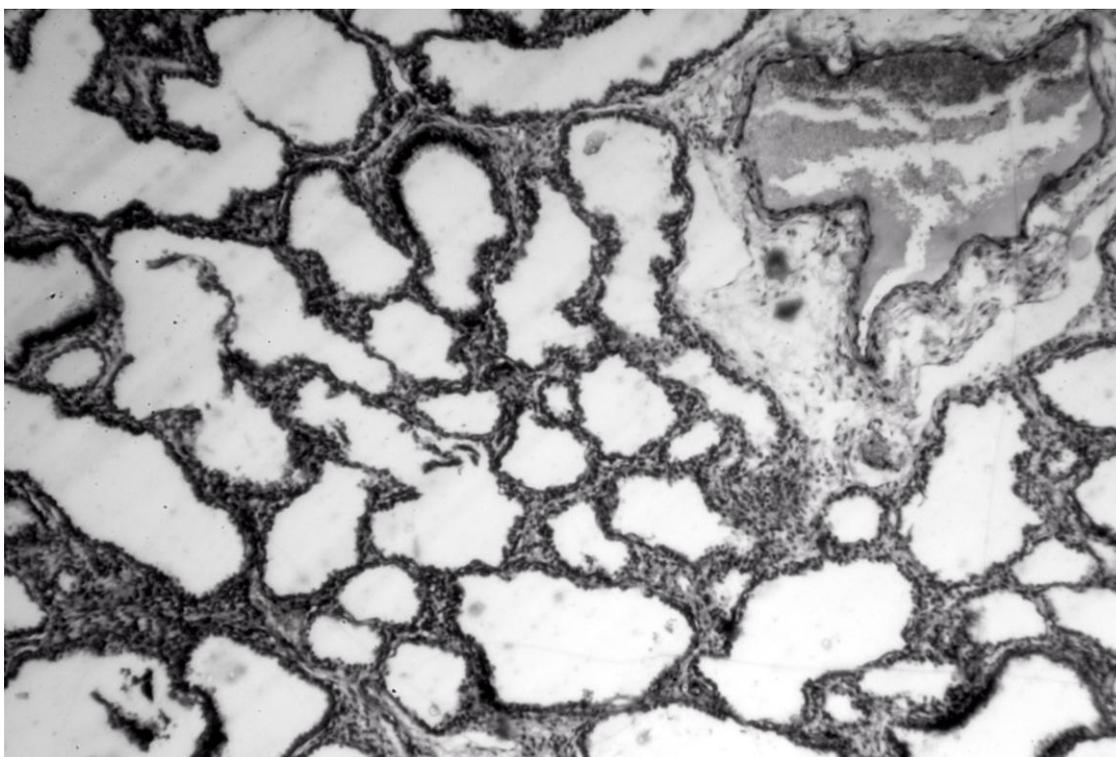


Рис. 12. Врожденный кистозный аденоматоидный порок развития легкого. Гематоксилин и эозин. Увеличение ×40.

Способы судебно-медицинской диагностики живорожденности при наличии указанных аномалий развития пока не разработаны. Особенно актуальным является изучение постнатальных изменений в гипоплазированном легком, поскольку данный вид патологии является самым частым и может быть не диагностирован при гистологическом исследовании легких в случае отсутствия у судебно-медицинского эксперта – гистолога подробных данных о макроскопической картине.

Наличие гипоплазии или врожденных кист легких, как правило, сопровождается ограниченным поражением одного легкого или его части [Stocker J.T., Medewell J.E., Drake R.M., 1977; Лазюк Г.И., 1991; Thurlbeck W. M., 1992]. Поэтому установление живорожденности в случае наличия указанных аномалий развития ввиду отсутствия четких дифференциально-диагностических критериев следует осуществлять, опираясь на морфологические изменения в интактных отделах легких (рис. 13).

Таким образом, по состоянию терминальных дыхательных путей не всегда можно надежно судить о мертво - или живорожденности. Проблема здесь заключается не в сложности обнаружения пневматизации легких. Для определения последней в большинстве случаев вообще не требуется проведения ни гистологического исследования, ни плавательной пробы, достаточно лишь макроскопического осмотра легких. Диагностические сложности сводятся к тому, что аэрация легких может отсутствовать у живорожденных и наблюдаться у мертворожденных плодов. Кроме того, артефициальный характер аэрации легких в случае их искусственной вентиляции затушевывает признаки самостоятельного внеутробного дыхания. Поэтому при всех группах патологических процессов далеко не всегда результаты гистологического исследования легких позволяют категорично решить вопрос о живорожденности плода.

При рассмотрении возможных диагностических трудностей в отношении установления живорожденности необходимо учитывать три основных варианта перинатальной смерти: антенатальный, интранатальный и неонатальный.

Диагностика антенатальной смерти плода, как правило, не вызывает затруднений, поскольку сопровождается развитием мацерации трупа. Это объясняется тем, что после антенатальной гибели плода родовая деятельность в большинстве случаев не развивается, и мертвый плод продолжает находиться в полости матки иногда в те-

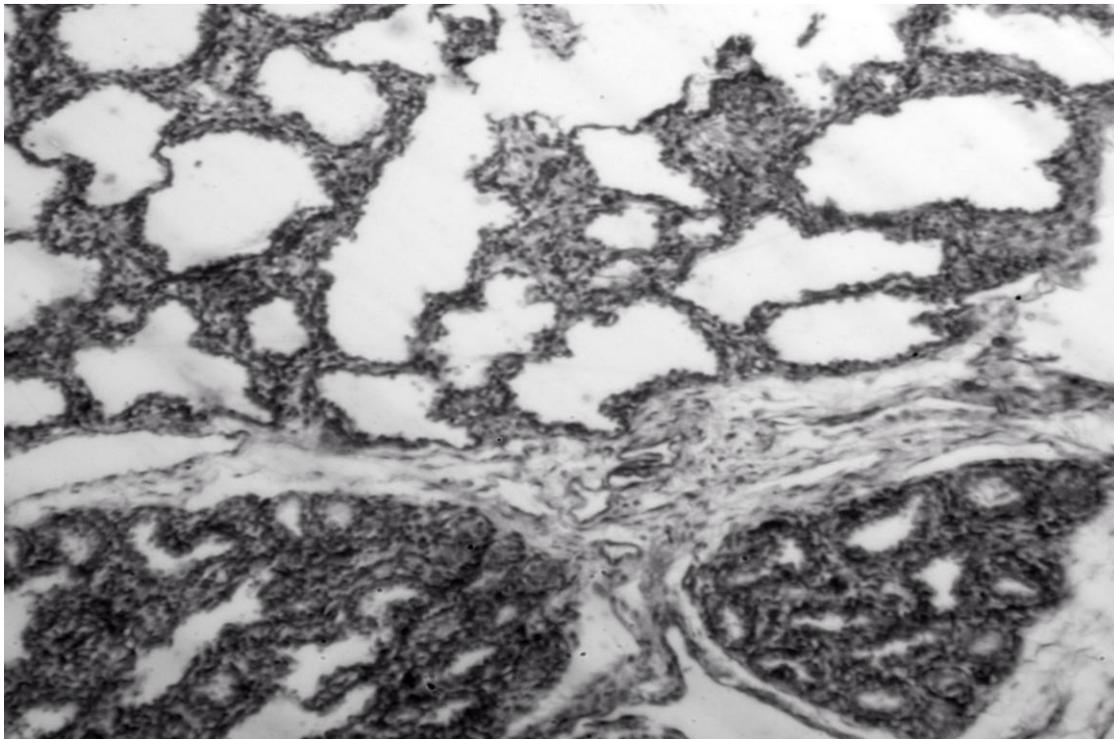


Рис. 13. Очаговый характер поражения при врожденном кистозном аденоматоидном пороке развития легкого. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

чение длительного времени [Жемкова З.П., Топчиева О.И., 1973; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002]. Отсутствие мацерации при антенатальной гибели плода может быть только в случае совпадения момента его смерти с началом родовой деятельности. В этой связи интерес представляет определение вероятности такого явления.

Для этого нами была изучена случайная выборка из 60 наблюдений преждевременных и срочных самопроизвольных родов, закончившихся мертворождением. В 52-х наблюдениях трупы плодов находились в состоянии мацерации разной степени выраженности. Мацерация 1,2 и 3-й степеней имела место соответственно в 3-х (6%), 10-ти (19%) и 39-ти (75%) случаях.

В 8-ми наблюдениях роды закончились извлечением немацерированных плодов. При этом в 5-ти случаях имела место интранатальная гибель плода от острой асфиксии, развившейся вследствие сдавления пуповины различного генеза и затруднений родов, обусловленных неправильным предлежанием плода. Собственно антенатальная гибель без мацерации плода среди всех наблюдений была отмечена только в 3-х случаях. Причем во всех из них момент смерти плода был зафиксирован в условиях нахождения беременных женщин в акушерском стационаре, после чего производилась медикаментозная стимуляция родов. Поэтому промежуток времени от момента внутриутробной гибели плода до начала родовой деятельности в указанных наблюдениях не превысил 3-х часов, что недостаточно для развития мацерации.

Таким образом, случаев совпадения момента гибели плода и самопроизвольного начала родов отмечено не было. Хотя это еще не означает невозможности такого события, однако верхняя 95% доверительная граница для частоты самопроизвольных родов антенатально погибшим немацерированным плодом, не превышает 5,6%. Между тем, из всех самопроизвольных родов мацерированным плодом доля родов плодом с мацерацией 2-3 степеней при 95% доверительной вероятности составляет не менее 85,8%.

Поэтому наибольшие затруднения возникают при дифференцировании интранатальной и ранней неонатальной гибели плода. О сложности дифференциальной диагностики свидетельствует следующий пример. Группе из трех врачей-патологоанатомов, специализирующихся на перинатальных вскрытиях, было предложено изучить препараты легких от 10-ти плодов, погибших интранатально и в раннем неонатальном периоде, с целью установления живо - или мертворожденности. При этом предлагалось составить следующие варианты заключений: «достоверно живорожденный»; «вероятно живорожденный»; «вероятно мертворожденный» и «достоверно живорожденный». По результатам исследований достоверных вариантов заключения дано не было, а 4 (25%) вероятностных ответа каждого из участвовавших в эксперименте патологоанатомов оказались ошибочными.

Это свидетельствует о том, что большинство использующихся дифференциально-диагностических критериев живо - и

мертворожденности, а также искусственной вентиляции легких имеют лишь ориентировочный характер и отличаются выраженной субъективностью. Данное обстоятельство диктует необходимость выявления комплекса достоверных научно обоснованных критериев живо - и мертворожденности.

Анализ литературы и собственные данные позволили нам предложить систему воспроизводимых дифференциально-диагностических критериев живорожденности и мертворожденности и искусственной вентиляции легких (табл. 2).

Таблица 2

Достоверные морфологические критерии живорожденности, мертворожденности и искусственной вентиляции легких

Критерий	Характеризуемое состояние
Мацерация любой степени	Аntenатальная гибель плода
Полное отсутствие аэрации патологически неизмененных легких	Мертворожденность
Диффузная аэрация легких при отсутствии эмфиземы	Живорожденность
Первичный ателектаз	Живорожденность
Гиалиновые мембраны	Живорожденность
Альвеолярная эмфизема с нарушением структурной целостности легочной ткани; пневмоторакс	Искусственная вентиляция легких независимо от мертво- или живорожденности
Интерстициальная эмфизема легких; пневмомедиастинум, подкожная эмфизема	Искусственная вентиляция легких живорожденного плода

Большинство из предложенных диагностических признаков не являются сугубо гистологическими и должны быть зафиксированы как при макроскопическом исследовании трупа, так и при микроскопическом изучении фрагментов легких.

2.2. ВОЗМОЖНОСТИ УСТАНОВЛЕНИЯ ЖИВОРОЖДЕННОСТИ ПРИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ПЕЧЕНИ

Как уже упоминалось, судебно-гистологическая диагностика живорожденности преимущественно основывается на исследовании легких. Судебными медиками изучались также возможности использования в указанных целях микроскопического исследования функциональной морфологии других органов плодов и новорожденных, в частности, печени и сердца [Смолянинов В.М., Ширинский П.П., Пашинян Г.А., 1974]. По результатам проведенных исследований указанные авторы пришли к выводу, что по морфологической и гистохимической картине печени и миокарда не представляется возможным дать достоверное заключение о живорождении или мертворождении. Между тем, возникновение после рождения глубоких качественных сдвигов во всех системах организма новорожденного означает перспективность поиска путей использования постнатальных изменений в функциональной морфологии фетальных органов в целях дифференциальной диагностики живорожденности и мертворожденности.

Примером подобных изменений может служить давно известный факт значительного превышения объема капиллярного русла печени у погибших при явлениях внутриутробной асфиксии доношенных мертворожденных над аналогичным показателем у доношенных живорожденных детей, погибших в результате недостаточности дыхательной функции легких [Черемных А.А., 1964, Черемных А.А., 1970]. Существование указанных различий в объемах капиллярного русла печени объясняется особенностями кровообращения в фетальном периоде, когда печень первой из всех паренхиматозных органов принимает и регулирует мощный ток крови, поступающий из плаценты к плоду по пупочной вене.

Объем капиллярного русла печени у доношенных мертворожденных детей, погибших от внутриутробной асфиксии вследствие быстрого развития расстройств маточно-плацентарного кровообращения больше, чем у доношенных мертворожденных, погибших внутриутробно в результате длительных родов [Черемных А. А., 1964]. Этим же автором показана зависимость объема кровеносного русла печени у доношенных живорожденных детей от продолжительности внеутробной жизни и от наличия гипоксии, развившейся внутриутробно и продолжающейся постнатально. Так, у живорожденных детей независимо от гестационного возраста объем капиллярного русла печени

возрастает по мере увеличения продолжительности постнатальной жизни. А у живорожденных с тяжелой гипоксией, развившейся внутриутробно и продолжающейся в постнатальном периоде, объем капиллярного русла печени значительно больше, чем у живорожденных, постнатальное гипоксическое состояние которых вызвано недостаточностью функции легких любого происхождения.

Учитывая имеющиеся данные о влиянии особенностей танатогенеза на величину относительного объема печеночной паренхимы, нами была проверена гипотеза о наличии различий данного показателя у новорожденных 25-32 недель гестации, погибших в различные (2-64 ч) сроки постнатального периода ($n = 8$), и у мертворожденных 22-39 недель гестации ($n = 23$)⁶.

В связи с отсутствием гестационной динамики показателя относительного объема печеночных долек, сравниваемые группы состояли из плодов различного гестационного возраста. Распределение выборочной совокупности значений исследуемого показателя приблизительно подчинялось нормальному закону ($\chi^2 = 17,271$; $\nu = 15$; $p = 0,303$; $D = 0,124$; $p > 0,05$). Это позволило использовать для сравнительного анализа более чувствительные параметрические статистические критерии.

Проведенным анализом не было выявлено различий в относительных объемах печеночных долек у живорожденных и мертворожденных плодов даже при использовании одностороннего варианта критерия Стьюдента ($\delta = 0,4\%$; $t = 0,235$; $p = 0,408$). Следует отметить, что только в 5-ти случаях мертворождения внутриутробная гибель была вызвана острыми формами плацентарной недостаточности (истинное узлообразование пуповины, выпадение пуповины, прекращение маточно-плацентарного кровообращения при оперативном родоразрешении). В остальных наблюдениях внутриутробная гибель плода характеризовалась более медленным развитием гемоциркуляторных нарушений. Между тем, согласно данным А.А. Черемных (1964), именно острые формы внутриутробной гипоксии должны сопровождаться выраженным увеличением объема

⁶ Подробное описание методики оценивания данного параметра и исследования его зависимости от гестационного возраста изложено в разделе 3.2.

капиллярного русла печени, а, следовательно, и увеличением относительного объема паренхимы. Так, различия в относительных объемах печеночных долек между группами из 5-ти мертворожденных плодов с острыми формами внутриутробной гипоксии и из 8-ми новорожденных уже были заметны ($\delta = 3,2\%$), хотя и не являлись статистически значимыми ($t = 1,456; p = 0,088$).

Однако статистическая недостоверность различий в данном случае наиболее вероятно объясняется не отсутствием различий по исследуемому показателю в сравниваемых группах, а небольшим объемом последних. Так, вероятность выявить различия величиной $\delta = 3,2\%$ при объемах сравниваемых выборок $n=5$, уровне значимости $\alpha = 0,05$ и величине параметра нецентральности $\varphi = 0,794$ составляет всего 25%. А для обеспечения 95% чувствительности критерия Стьюдента при $\alpha = 0,05$ и $\varphi = 0,794$ необходимо использование выборок объемом по 40 наблюдений. То есть, полученные нами данные не позволяют достоверно судить об отсутствии или наличии различий в относительных объемах печеночных долек у плодов с постнатальной и острой внутриутробной формами гипоксии. Это пока затрудняет использование данного показателя для судебно-гистологической диагностики живорожденности.

Кроме особенностей состояния капиллярного русла печени при различных видах внутриутробной и постнатальной асфиксии в литературе приводятся данные о том, что длительное состояние гипоксии, обусловленное респираторной недостаточностью, в постнатальном периоде, сопровождается значительным уменьшением количества гепатоцитов в состоянии гидропической дистрофии [Черемных А.А., 1964].

Указанный вид дистрофических изменений проявляется наличием в печеночной паренхиме участков, состоящих из однородных, увеличенных в размерах, гепатоцитов с очень светлой, оптически пустой цитоплазмой (рис. 14). Иногда можно отметить нежную ячеистость или пенистость цитоплазмы гепатоцитов (рис. 15). Весьма часто крупные светлые клетки располагаются преимущественно в центральных отделах долек, окружая центральные вены.

С целью выявления количественных закономерностей нами было проведено сравнение частот наличия гидропической дистрофии у 48 мертворожденных плодов 22-40 ($\bar{x} = 26,1; s = 5,0$) недель

гестации и 11 новорожденных детей с гестационным возрастом 25-39 ($\bar{x} = 31,3$; $s = 4,8$) недель, погибших в различные (1-109 ч) сроки постнатального периода ($\bar{x} = 41,3$ ч; $s = 37,0$ ч). Мертворожденные, погибшие от хронической плацентарной недостаточности, плоды от многоплодных родов, а также с наличием аномалий развития или инфекционной патологии в сравниваемые группы не включались.

У новорожденных гидропическая дистрофия была обнаружена в 4-х (36%), а в группе мертворожденных – в 30-ти (63%) случаях. При этом подтвердился факт более ($\Delta = 27\%$) частого наличия гидропической дистрофии у мертворожденных плодов. Но статистически значимых различий между сравниваемыми группами плодов по частоте наличия гидропической дистрофии печени как с использованием одностороннего ($p = 0,107$), так и двустороннего ($p = 0,176$) вариантов точного критерия Фишера выявлено не было. Однако невыявление значимости имеющихся различий вероятно объясняется



Рис. 14. Гидропическая дистрофия гепатоцитов в печени плода 35 недель гестации. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

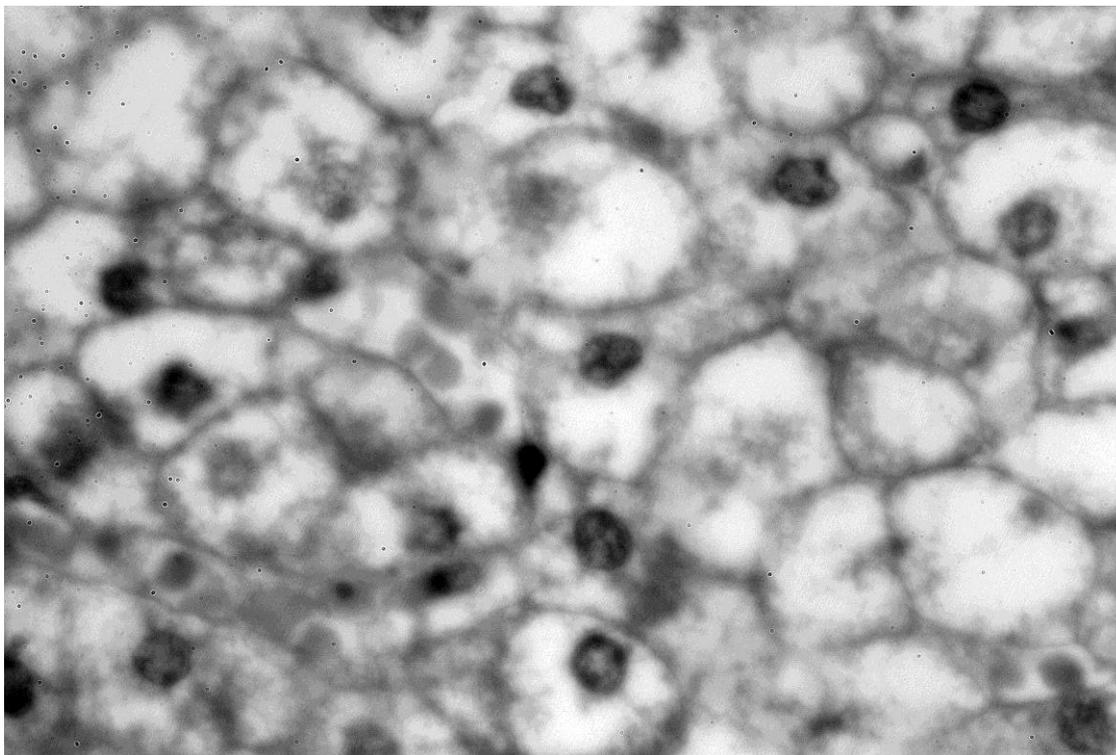


Рис. 15. Гидропическая дистрофия гепатоцитов в печени плода 40 недель гестации. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 400$

низкой чувствительностью использованного статистического критерия вследствие небольшого объема одной из сравниваемых групп ($n = 11$). Точные 95% доверительные границы для частот гидропической дистрофии у живорожденных и мертворожденных плодов составили соответственно $0,135 < p < 0,650$ и $0,496 < p < 0,742$.

Интересным также оказалось сравнение частот обнаружения жировой дистрофии печени у мертворожденных плодов, погибших от различных видов плацентарной недостаточности. В зависимости от длительности внутриутробной гипоксии для количественного анализа были выделены две группы мертворожденных. Первую группу составили 10 плодов 32-39 ($\bar{x} = 36,0$; $s = 2,0$) недель гестации, причиной мертворождения которых явилась хроническая плацентарная недостаточность, вторую – 48 плодов, охарактеризованных выше при исследовании частоты обнаружения гидропической дистрофии.

У плодов, причиной внутриутробной гибели которых была хроническая внутриутробная гипоксия, жировая дистрофия печени наблюдалась в двух случаях. У плодов, погибших от внутриутробной гипоксии других форм, жировая дистрофия печени

не наблюдалась. Во всех наблюдениях жировая дистрофия имела характер диффузной мелкокапельной.

Проведенный анализ выявил статистически значимое различие между сравниваемыми группами плодов по частоте наличия жировой дистрофии печени с использованием обоих вариантов точного критерия Фишера ($p = 0,027$). Точные 95% доверительные границы для частот жировой дистрофии при мертворождении вследствие хронической внутриутробной гипоксии и других ее форм, составили соответственно $0,037 < p < 0,507$ и $0 \leq p < 0,061$.

Как видно, рассчитанные доверительные интервалы перекрываются лишь незначительно. Это говорит о существенном преобладании частоты жировой дистрофии печени у плодов, погибших от хронической внутриутробной гипоксии над таковой у плодов, причиной мертворождения которых явились острая и подострая формы гипоксии.

Из 35 исследованных трупов новорожденных с гестационным возрастом 25-40 недель мелкокапельная жировая дистрофия печени была обнаружена у одного доношенного новорожденного, родившегося в состоянии выраженной интранатальной асфиксии и погибшего спустя 59 ч после рождения от прогрессирующего внутрижелудочкового кровоизлияния. Различий по частоте наличия жировой дистрофии печени у мертворожденных плодов, погибших от острой внутриутробной асфиксии, и у новорожденных с использованием обоих вариантов точного критерия Фишера ($p = 0,429$) не выявлено. Точные 95% доверительные границы для частоты жировой дистрофии у новорожденных имеют вид: $0,001 < p < 0,133$.

Таким образом, в выраженности гемодинамических расстройств и дистрофических изменений печени при внутриутробной и постнатальной гипоксии имеются различия. Однако ввиду своей небольшой величины эти различия пока не позволяют создать метод достоверной диагностики живорожденности. Кроме того, небольшая величина выявленных различий, несмотря на присущие только этому органу особенности кровообращения в фетальном периоде, позволяет признать нецелесообразным поиск методов определения живорожденности по оценке степени кровенаполнения других паренхиматозных органов.

2.3. СУДЕБНО-ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ

Учитывая отсутствие однозначных антропометрических критериев жизнеспособности/нежизнеспособности новорожденного, актуальной является разработка системы критериев жизнеспособности со смещением акцента с линейно-весовых показателей новорожденного на морфологические, физиологические и другие параметры способности плода к внеутробной жизни. Таковыми, в частности, являются морфологические признаки, свидетельствующие о степени развития, обеспечивающей способность новорожденного к самостоятельному внеутробному дыханию.

Согласно современным представлениям о пренатальном морфогенезе легких для осуществления первого вдоха и последующего газообмена необходимы наличие сформированного воздушно-кровяного барьера в респираторном отделе легких новорожденного, достаточная морфологическая и биохимическая зрелость сурфактантной системы, отсутствие пороков развития воздухоносных путей и совершенство центральной регуляции дыхания [Ерохин В.В., Романова Л.К., 2000]. Наибольшее значение при этом имеют первые два условия, наличие которых возможно только лишь при достижении легких новорожденного определенной степени зрелости. Единственным способом, позволяющим в настоящее время надежно определять степень зрелости легких новорожденного и, соответственно, степень его жизнеспособности, является оценка гистологических данных [Герсамя Г.К., 1986].

Отсутствие проявлений синдрома дыхательного расстройства у недоношенного новорожденного является доказательством морфологической и биохимической зрелости легких. Учитывая стадийность развития респираторного дистресс-синдрома, отсутствие в легких морфологического субстрата данной патологии может рассматриваться как свидетельство зрелости легких только при условии, что новорожденный прожил не менее 7 ч после рождения [Недугов Г.В., Ардашкин А.П., 2005]. При отсутствии данных о продолжительности внеутробной жизни при решении вопроса о жизнеспособности следует опираться на соответствие

строения легких новорожденного определенному периоду пренатального морфогенеза легких.

Другими условиями, влияющими на способность новорожденного к осуществлению внеутробного дыхания, являются врожденные пневмонии и такие врожденные аномалии развития легких, как гипоплазия и кистозный аденоматоидный порок. Данные патологические состояния являются самыми частыми в структуре внутриутробных инфекционных поражений плода и врожденных пороков легких. Единственным надежным методом их диагностики является гистологическое исследование.

Изложенное позволяет выделить следующие критерии нежизнеспособности/жизнеспособности, выявляемые при гистологическом исследовании легких новорожденных.

Критериями абсолютной (даже при условии оказания специализированной медицинской помощи) нежизнеспособности являются:

- соответствие морфогенеза легких плодов и новорожденных «каналикулярному» периоду развития;
- наличие первичного ателектаза;
- наличие гипоплазии и кистозного аденоматоидного порока развития с двусторонним поражением легких.

Критериями относительной (при условии отсутствия специализированной медицинской помощи) нежизнеспособности следует считать:

- соответствие морфогенеза легких плодов и новорожденных началу периода «терминального мешка», когда еще не закончено формирование ацинусов, представленных лишь респираторными бронхиолами и альвеолярными ходами;
- наличие морфологических проявлений синдрома дыхательного расстройства у новорожденного;
- наличие врожденных аномалий развития с односторонним поражением легких;
- наличие врожденной пневмонии.

Критериями жизнеспособности служат:

- соответствие морфогенеза легких плодов и новорожденных периоду развития, когда ацинусы содержат респираторные бронхиолы трех порядков, альвеолярные ходы и мешочки, содержащие примитивные альвеолы;

- отсутствие морфологических проявлений синдрома дыхательного расстройства у новорожденного при условии продолжительности внеутробной жизни новорожденного не менее 7 ч;

- отсутствие врожденных аномалий развития и инфекционной патологии легких.

Таким образом, разработанные критерии, учитывая вариабельность индивидуальных сроков развития легких, позволяют более точно и объективно диагностировать жизнеспособность или нежизнеспособность новорожденного при проведении судебно-медицинских экспертиз.

ГЛАВА 3. СУДЕБНО-ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ

3.1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА

В судебно-медицинской экспертной практике при диагностике гестационного возраста приоритет традиционно принадлежит объективным фетометрическим параметрам. Это обусловлено тем, что существующие лабораторные методы установления ГВ, основанные на исследовании состава амниотической жидкости [Алтухов К.К., 1972], обнаружении и определении количественного содержания фетального гемоглобина и альфа-фетопротеида в крови [Шевчук В.А., 1980; Потапов М.И., Соловьева Н.А., 1981], обладают невысокой точностью и имеют ограничения, связанные с характером биологических объектов [Туманов А.К., 1975; Барсегянц Л.О., 1999]. Обладающие большей точностью другие лабораторные методы исследования [Проценков М.Г., 1975] в силу своей технической сложности не нашли широкого практического применения.

Использующийся для диагностики гестационного возраста комплекс линейно-весовых показателей развития плода включает в себя показатели массы и длины тела, размеры его отдельных частей. К последним относятся: окружность головы, груди и живота, поперечный и продольный размеры головы, длина

туловища, плеча, предплечья, кисти, бедра, голени и стопы, масса органов, наличие и диаметр ядер окостенения [Поттер Э., 1971; Автандилов Г.Г., 1994; Глуховец Н.Г., Глуховец Б.И., 1995]. В целом можно констатировать, что выработанный и применяющийся в практике комплекс количественных параметров позволяет осуществлять достаточно точную оценку гестационного возраста при судебно-медицинском исследовании трупов плодов и новорожденных от физиологически протекающей беременности.

Однако, несмотря на существование этого комплекса биометрических показателей развития плода, судебно-медицинская экспертная практика до сих пор сталкивается с целым рядом проблем, затрудняющих и даже не позволяющих устанавливать гестационный возраст. В первую очередь это относится к случаям исследования плодов и новорожденных с различными патологическими процессами. Например, как отмечается в литературе [Автандилов Г.Г., 1994], основные фетометрические показатели не применимы для оценки гестационного возраста плодов со многими видами врожденных аномалий развития.

Наиболее значительные затруднения при диагностике гестационного возраста вызывают врожденные пороки, характеризующиеся изменением группы или всего комплекса используемых для определения гестационного возраста линейно-весовых показателей плода. К таким порокам, в частности, относятся анэнцефалия, гидроцефалия, гипоплазия или гигантизм плода, комплекс врожденных аномалий костно-мышечной системы, многие хромосомные синдромы [Лазюк Г.И., Лурье И.В., Черствой Е.Д., 1983; Лазюк Г.И., 1991; Автандилов Г.Г., 1994]. При этом следует отметить, что врожденные аномалии развития не являются редкостью. Так, по данным разных авторов, удельный вес врожденных пороков в структуре патологии у мертворожденных и детей, умерших постнатально, составляет 24-28%, то есть врожденные пороки выявляются примерно у каждого четвертого ребенка, умершего в перинатальном периоде [Резник Б.Я., Минков И.П., Кривенькая М.Н., Сирота С.Ф., 1989; Иванов В.П., Чурносков М.И., Кириленко А.И., 1997]. Несмотря на то, что многочисленными исследованиями по эпидемиологии отдельных пороков показано лишь незначительное увеличение рождения детей с пороками за последние десятилетия, предпосылки для такого увеличения имеются, поскольку нарастает загрязнение

окружающей среды веществами, обладающими мутагенным и тератогенным действием [Лазюк Г.И., 1991].

Немаловажно, что неадекватность имеющихся линейно-весовых показателей развития плода при определении гестационного возраста может проявляться и при отсутствии аномалий скелета, но при наличии диспропорциональности развития тела плода. Это определило проведение целого ряда исследований, целью которых явилась разработка способов диагностики диспропорциональности тела плода [Neufeld L., Pelletier D.L., Haas J.D., 1999]. В качестве показателя пропорциональности развития был предложен пондеральный индекс в модификациях Кетле и Ропера, вычисляющийся как отношение массы тела плода к квадрату и кубу его длины соответственно [Lehinque Y., Remontet L., Munoz F., Mamelle N., 1998].

Аналогичные диагностические затруднения при определении гестационного возраста имеют место не только в случае наличия врожденных пороков, встречающихся относительно редко, но и при гораздо более широко распространенном синдроме задержки развития плода, вызываемым широким спектром причин, непосредственной из которых является плацентарная недостаточность, возникающая на фоне нарушения маточно-плацентарного кровотока [Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А., 1989; Демидов В.Н., Розенфельд Б.Е., 1998]. Данный синдром занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и встречается в акушерской практике в 5-18%.

Наибольшие затруднения при диагностике гестационного возраста вызывает развивающаяся с ранних сроков беременности симметричная форма синдрома задержки развития, характеризующаяся равномерным уменьшением линейно-весовых показателей тела и размеров всех органов плода. Имеются данные, что строение внутренних органов у плодов с симметричной формой синдрома также отстает от гестационного срока [Кравцова Г.И., 1996].

Несколько меньшие затруднения при установлении гестационного возраста плода вызывает асимметричная форма синдрома задержки развития, характеризующаяся непропорциональным развитием различных органов. При данной форме синдрома в меньшей степени отстает в развитии головной мозг и скелет плода, в большей – страдают паренхиматозные

органы, прежде всего печень [Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А., 1989].

Несоответствие количественных параметров развития плода гестационным нормативам может наблюдаться и при исследовании трупов плодов от многоплодных родов, которые отмечаются в среднем в 1% всех случаев [Милованов А.П., 1999]. Это вызвано тем, что многоплодная беременность по своей генетической сущности и основным акушерским и неонатальным параметрам не может быть отнесена к разряду нормальных проявлений репродуктивной функции человека [Макарова Е.Е., Ильичева И.А., Матвеевко М.Е., Егорова О.А., 2000; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002]. При многоплодной беременности, как правило, появляются многочисленные дополнительные факторы риска, представляющие серьезную опасность для внутриутробного развития плодов и значительно ухудшающие перспективы их постнатального развития [Glinianaia S.V., Pharoah P., Sturgiss S.N., 2000]. Имеются данные о возможности неравномерного развития плодов при неосложненном течении многоплодной беременности [Персианинов Л.С., Демидов В.Н., 1982]. Еще более резкая диссоциация размеров близнецов отмечается при синдроме плацентарной трансфузии [Милованов А.П., 1999; Гусева О. И., 2000; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002]. Между тем, необходимость правильной диагностики гестационного возраста плодов от многоплодных родов вызвана тем, что в данной ситуации именно продолжительность внутриутробной жизни, а не линейно-весовые показатели тела, является определяющим фактором при решении вопроса о необходимости регистрации мертворожденных и погибших новорожденных в органах ЗАГС.

Следующим фактором, в определенной степени осложняющим диагностику гестационного возраста, является довольно выраженная вариабельность количественных параметров развития плода от расы, этнической принадлежности и региона проживания матери [Alonso O.T., 1997; Эсетов А.М., Эсетов М.А., 1999; Грибовская Е.В., Гуменюк Е.В., Балашов А.Т., 2000; Могілевкина І. О., 2000]. Многочисленные исследования, проведенные как в различных регионах Российской Федерации, так и различных странах мира, показали необходимость разработки региональных нормативов для всех стандартных показателей развития плода [Vangeenderhuysen C., Nono M., 1998; Хитров М.В., Охалкин М.Б.,

Карпов А.Ю и др., 1999; Тупицына Л.С., Прокопьев Н.Я., Нигматуллина Д.Н., 2000; Эсетов М.А., 2000]. Имеются данные, что несоответствие региональных нормативов общепринятым стандартам выявляется, начиная со второго триместра беременности [Грибовская Е.В., Гуменюк Е.В., Балашов А.Т., 2000], то есть как раз в тот период гестации, в течение которого трупы плодов подлежат обязательному патоморфологическому исследованию.

Согласно данным ряда авторов, выраженные колебания практически всех линейно-весовых показателей плода, вызывающих при оценке гестационного возраста различия до 2-3 недель, определяются наличием фоновой патологии (например, внутриутробное инфицирование) и даже такими особенностями, как характер танатогенеза и способ родоразрешения [Глуховец Н.Г., Глуховец Б.И., 1995]. Наличие статистически достоверной зависимости многих линейных и весовых параметров плода в пределах одного и того же срока беременности от характера внутриутробной патологии при самопроизвольных выкидышах и способа прерывания беременности при искусственных абортах вызвало необходимость составления специальных нормативов, учитывающих данные особенности [Глуховец Н.Г., Глуховец Б.И., 1995].

Таким образом, несоответствие показателей развития плода общепринятым стандартам у плодов от многоплодной беременности, а также при наличии врожденных аномалий и гипотрофии, обусловило то, что большинство нормативов количественных показателей развития были разработаны на основании изучения плодов от физиологически протекающей одноплодной беременности [Глуховец Н.Г., Глуховец Б.И., 1995]. Данное обстоятельство делает некорректным использование большинства общепринятых нормативов развития для определения гестационного возраста плодов с данными видами врожденной патологии, даже если имеющаяся патология не препятствует правильной фиксации количественных параметров. Кроме того, многие общепринятые оценочные таблицы показателей развития плода, особенно разработанные до момента перехода Российской Федерации на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения, не распространяются на период гестации 22-27 недель.

Еще более неточной является оценка гестационного возраста при ее определении с помощью макроскопического исследования последа, несмотря на детальную изученность всех этапов его формирования [Bouw G.M., Stolte L.A. M., Baak J.P.A., Oort J., 1976; Степанов С.А., Исакова М.И., Миронов В.А. и др., 1991; Милованов А.П., 1999; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002]. Дело в том, что длина пуповины и масса плаценты являются очень переменными показателями, вследствие чего имеют относительное значение при решении вопроса о продолжительности внутриутробной жизни плода и могут использоваться для ее установления лишь в совокупности с другими данными.

Кроме значительной изменчивости макрометрических показателей последа, характерных для его развития при физиологически протекающей беременности, отмечается большая распространенность аномалий пуповины. Они характеризуются значительными изменениями ее длины (короткая пуповина, чрезмерное удлинение пуповины). Аномалии и другие патологические состояния плаценты сопровождаются изменениями ее массы (гипоплазия и гиперплазия плаценты) [Жемкова З.П., Топчиева О.И., 1973; Титченко Л.И., Пырскова Ж.Ю., 2000]. Диагностика гестационного возраста по последу еще более усложняется в случаях синхронных патологических реакций плода [Вахарловский В.Г., Громыко Ю.Л., Гусева М.Е., Овсянникова М.А., 1998; Медведев М.В., Зайцева А.Ю., 1999; Титченко Л.И., Пырскова Ж.Ю., 2000].

Немаловажным обстоятельством, зачастую исключающим возможность установления гестационного возраста, является характер материала, доставляемого на судебно-медицинское исследование: фрагментированные трупы плодов и новорожденных вследствие их разрушения животными или посмертного повреждения иного генеза [Баринов Е.Х., Буромский И.В., 1992; Золотов М.А., 2001].

Необходимо отметить, что проблемы определения гестационного возраста, возникающие при исследовании трупов плодов и новорожденных с врожденными аномалиями и синдромом задержки развития, а также при исследовании фрагментированного трупного материала всегда стояли перед практической медициной, в связи с чем постоянно находились в поле зрения исследователей.

При этом основное внимание уделялось разработке способов определения гестационного возраста по различным частям тела трупа. В результате были предложены методики установления гестационного возраста плодов, основанные на определении параметров конечностей и их частей [Глуховец Б.И., Дубов Ю.В., Соломатина Л.М., Максимова Е.О., 1986; Кириллова И.А., Кравцова Г.И., Новикова И.В., Лазюк Г.И., 1992; Guihard-Costa A.M., Droulle P., 2000], длины длинных трубчатых костей и размеров ряда костей черепа, грудной клетки и таза [Манукян Э.С., 1972; Пашкова В.И., Резников Б.Д., 1978], толщины костей свода черепа [Duncan W.N., 1998], размеров и площади переднего родничка [Зайченко А.А., 1986].

При этом обращает внимание тот факт, что в качестве объектов для изучения преимущественно выбирались элементы скелета плода. Даже при попытках использования в целях определения гестационного возраста микроскопического метода исследования в качестве объекта изучения опять-таки избиралась костная ткань [Лачугин С.И., 1970]. Можно предположить, что отказ от использования мягких тканей для определения гестационного возраста был вызван их быстрым разрушением в процессе аутолиза и гниения. Аналогичные подходы до последнего времени преобладали и в судебной медицине, в которой диагностическая значимость при идентификации личности придавалась в основном элементам костного скелета, несмотря на существование обширных данных по возрастным изменениям различных органов и тканей, которые можно было бы использовать в целях определения возраста человека.

Несмотря на это гистологическое исследование морфогенеза фетальных органов могло бы служить весьма информативным методом при диагностике гестационного возраста в случаях затруднительного или невозможного использования стандартных фетометрических параметров. Однако при проведении судебно-медицинских исследований трупов плодов и новорожденных гистологическое исследование органов и тканей обычно производится лишь для установления живорожденности, определения причины мертворождения или неонатальной смерти, а также продолжительности внеутробной жизни. Для целей определения гестационного возраста гистологические особенности фетального органогенеза практически не изучались.

Неточной также является оценка гестационного возраста с помощью гистологического исследования последа, несмотря на детальную изученность всех этапов его формирования. Определение гестационного возраста по морфологии ворсинчатого хориона вообще отличается выраженной субъективностью вследствие наличия функциональной «слоистости» плаценты в направлении от хориальной пластинки к базальной, а также неравномерного созревания котиледонов в центральных и периферических отделах плаценты [Жемкова З.П., Топчиева О.И., 1971; Милованов А.П., 1999]. Предложенная А. П. Миловановым (1999) гистостереометрическая методика исследования плаценты, несколько нивелируя субъективность оценки, лишь ориентировочно позволяет судить о гестационном возрасте, отличаясь при этом значительной трудоемкостью. Кроме того, на морфологии ворсинчатого хориона отражается весь спектр патологических состояний репродуктивной и других систем беременной женщины. Вместе с тем современная акушерско-гинекологическая литература насыщена разнообразной информацией о неудовлетворительном состоянии репродуктивного здоровья женщин [Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002; Милованов А.П., 2003].

Новые возможности для судебно-гистологической диагностики гестационного возраста связаны с переходом на количественные способы анализа фетального органогенеза.

В современной биологии накоплен значительный объем информации о количественной морфологии гестационных изменений разных органов и тканей, который целесообразно было бы использовать для установления гестационного возраста [см. напр. Романова Л. К., 2000]. Однако возможности практического использования результатов указанных законченных научных работ в плане диагностики гестационного возраста ограничены ввиду того, что авторы этих работ (в основном представители теоретической медицины) изучали именно гестационную динамику конкретных гисто- и ультраструктур. При этом задача разработки способов определения гестационного возраста по данным количественного анализа этих морфологических субстратов изначально не ставилась. Поэтому количественные характеристики морфогенеза фетальных органов в аспекте диагностики

гестационного возраста не изучались, хотя для экспертных оценок представляются весьма ценными, а технически это осуществимо.

Теоретическую основу количественных исследований в перинатальной морфологии составляют данные, полученные методами биологии развития, в которой за последние годы наблюдается значительный прогресс. Это комплексное направление посвящено установлению характерных морфофункциональных черт, свойственных определенным этапам эмбриогенеза и онтогенеза [Автандилов Г.Г., 1996]. К настоящему времени накоплены многочисленные данные по возрастным изменениям всех систем организма, которые могут быть использованы для определения возраста индивидуума на любом этапе его развития [Этинген Л.Е., 2003].

Как было установлено, все процессы возрастных изменений организма развиваются в соответствии с закономерностями гетерохронии (разновременность), гетеротопии (разноместность) и гетерометрии (разномерность) [Давыдовский И.В., 1966].

Гетерохрония процессов развития проявляется тем, что разные структуры и функции изменяются с неодинаковой скоростью у одного и того же индивидуума. На практике это означает, что уровень диагностической значимости каждого признака в разные периоды жизни является различным. Поэтому создание единой математической модели возрастных изменений для всего диапазона возрастов дает менее точные результаты, чем разделение этого диапазона на отдельные интервалы и разработка различных уравнений регрессии для каждого интервала [Пиголкин Ю.И., Гончарова Н.Н., Федулова М.В., Золотенкова Г.В., 2003].

Гетеротопия заключается в том, что возрастные изменения структуры разных систем происходят не одновременно. В настоящее время доказано, что высокая степень индивидуальной изменчивости темпов возрастных изменений свойственна для всех уровней организации живого, включая молекулярный уровень [Этинген Л.Е., 2003]. Учитывая эти представления, для определения гестационного возраста целесообразно использовать различные органы и ткани плода.

Исследованиями также установлено, что существует асинхронность процессов развития и инволюции в разных участках одной и той же ткани, асимметрия развития парных структур и даже левой и правой половин одного органа [Кобозева Н.В., Гуркин

Ю.А., 1986; Дгебуадзе М.А., 2001; Этинген Л.Е., 2003]. Из этого следует, что наличие или отсутствие симметрии возрастных изменений заранее непредсказуемо и сравнение выраженности процессов в парных органах должно стать необходимой частью любой программы исследования возрастных изменений [Аманмурадов А.Х., Пиголкин Ю.И., Богомоллов Д.В. и др., 2003].

Принцип гетерометрии, означающий разную степень выраженности возрастных изменений, является основополагающим при изучении морфогенеза органов, поскольку диктует необходимость использования количественных методов для изучения процессов органо- и гистогенеза.

Важное значение для многих медицинских дисциплин, в том числе судебной медицины, имело изменение представлений о возрасте человека в связи с разделением его на календарный и биологический возраст [Неклюдов Ю.А., 1997]. Это сыграло свою роль в научном мировоззрении и легло в основу ряда новых научных направлений в биологии и клинической медицине.

Под биологическим возрастом в настоящее время понимают медико-физиологическую (или морфофункциональную) характеристику организма в определенный момент жизни [Павловский О.М., 1987; Пиголкин Ю.И., Гончарова Н.Н., Федулова М.В., Золотенкова Г.В., 2003]. Многочисленными исследованиями показано, что процессы развития и старения охватывают все структурно-функциональные уровни, как живой клетки, так и организма в целом [Hayflick L., 1985; Титов С.А., Кутько В.Н., 1996; Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А., 1997 и др.].

Асинхронность развития одних и тех же структур у разных организмов приводит к тому, что биологический и календарный возраст практически никогда не совпадают. Работами судебных медиков было убедительно показано, что календарный возраст человека с помощью биометрии определить невозможно в принципе, поскольку какой бы метод исследования для этого ни применялся, и какой бы точной ни была даваемая им количественная характеристика, все они определяют показатели биологического возраста [Неклюдов Ю.А., 2001]. При этом отмечается, что совпадение оценки возраста, вычисленной при исследовании, с календарным возрастом человека, является не более чем случайным, а несоответствие - закономерным [Неклюдов

Ю.А., 1997]. Тем не менее, использование методов математической статистики позволяет прогнозировать вероятность нахождения календарного возраста исследуемого организма в определенных рамках, ширина которых (доверительный интервал) может изменяться в зависимости от допустимой степени погрешности.

На основании изложенного можно сделать вывод о том, что для повышения точности установления гестационного возраста необходимо исследование возможно большего количества морфометрических параметров у большего числа фетальных органов. Это может помочь в частичном преодолении главной трудности определения гестационного возраста, которая связана с изменчивостью темпов развития разных тканей.

Вместе с тем неперспективным является построение громоздких математико-морфологических моделей, состоящих из большого количества независимых переменных, многие из которых, механически увеличивая коэффициент множественной корреляции, на самом деле не приносят никакой дополнительной информации [Неклюдов Ю.А., 1997]. Между тем, уравнения множественной регрессии можно применять только при полном наборе предусмотренных показателей, что в практической работе бывает затруднительно. Поэтому такие уравнения следует создавать после предварительного анализа значимости каждого признака и определения его вклада в решение поставленной задачи. Эти проблемы можно с успехом решить, прибегнув к методу пошаговой регрессии, который позволяет ограничить уравнение параметрами, вносящими существенный вклад в определение гестационного возраста, и, отбросив неинформативные признаки, значительно упростить расчеты без ущерба для точности [Неклюдов Ю.А., 1997].

Для практического использования полученных данных важно, чтобы создаваемые регрессионные морфолого-математические модели определения гестационного возраста содержали в себе показатели морфогенеза одного органа, поскольку на практике в распоряжении исследователя могут оказаться не все органы и ткани, количественные показатели которых входят в качестве независимых переменных в уравнения множественной регрессии. Более того, учитывая специфику судебно-медицинского материала, желательно, чтобы достоверные количественные характеристики всех показателей, входящих в регрессионное уравнение, можно

было получить при исследовании минимального объема ткани любой топографической локализации. В принципе необходимо создание комплекса регрессионных моделей определения гестационного возраста для отбора из них уравнений, содержащих в своем составе показатели, получение достоверных оценок которых возможно по имеющемуся в распоряжении исследователя набору и объему аутопсийного материала.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о перспективности и возможности количественного изучения функциональной морфологии фетальных органов с целью поиска морфометрических параметров, тесно коррелирующих с гестационным возрастом и не зависящих от фонового воздействия различных факторов. В последующем целесообразно создание на этой основе морфолого-математических моделей, которые позволяли бы без использования трудоемких методик определять гестационный возраст даже при исследовании ограниченного набора и объема объектов (трупного материала).

3.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ГИСТОЛОГИИ

В связи с существованием ряда проблем, затрудняющих использование стандартных биометрических показателей развития плода, представляют интерес закономерности формирования фетальных органов, фрагменты которых могли бы служить информативными объектами для диагностики гестационного возраста. Поскольку количественный анализ морфогенеза фетальных органов в аспекте определения гестационного возраста не проводился, определение конкретного набора органов в качестве объектов исследования на этапе изучения указанной проблемы может быть любым.

Ввиду возможного наличия асимметрии гестационной динамики гистоструктур парных органов, наиболее целесообразным представляется изучение морфометрических показателей непарных органов, прежде всего печени и селезенки. Учитывая требования действующих нормативных актов (в частности, Приказа-постановления Минздрава РФ и Госкомстата РФ № 318/190 от 04.12.1992 г.), гестационный срок, в течение которого необходимо

фиксировать количественную динамику изучаемых показателей, должен охватывать период 22-40 недель.

Развитие печени и селезенки в указанный период претерпевает ряд хорошо отражаемых на светооптическом уровне качественных изменений. Например, для печени в среднефетальном периоде характерными являются слабое развитие стромы и плохая дифференцировка различных уровней деления внутрипеченочных сосудов. Печеночные дольки плохо отграничены друг от друга, со слабо выраженной радиальной ориентацией синусоидов (рис. 16). Из-за небольшой величины долек имеет место близкое расположение субсегментарных ветвей печеночных сосудов и желчных протоков. Стенки печеночных сосудов тонкие, со слабо развитыми мышечными оболочками. Важной особенностью среднефетального периода развития печени является также выраженное отставание роста билиарной системы от роста сосудистого и стромального компонентов, вследствие чего гистологически желчные протоки обнаруживаются только на уровне долевых, сегментарных и субсегментарных делений печеночной артерии и воротной вены (рис. 17).

По мере увеличения гестационного возраста в печени плодов отмечается нарастание абсолютного объема стромы, выражающееся утолщением соединительнотканной капсулы, дифференцировкой междольковых ветвей печеночных сосудов (рис. 18). Наблюдается дальнейшее развитие гладкомышечных элементов сосудистых стенок, сопровождающееся увеличением толщины мышечных оболочек сосудов, прежде всего артериального звена.

Печень доношенных плодов характеризуется более четким подразделением паренхимы на дольки, развитием билиарной системы, выраженной конвергенцией внутридольковых капилляров к просветам центральных вен (рис. 19).

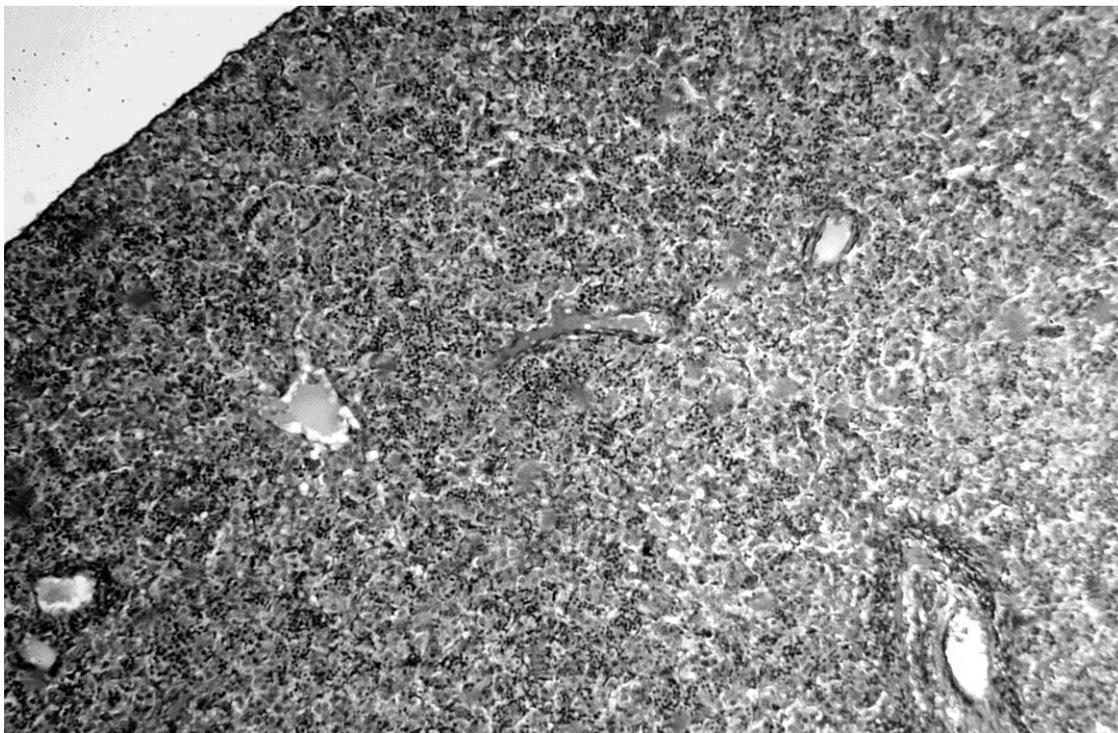


Рис. 16. Печень плода 24 недель гестации. Нечеткая дифференцировка долек. Диффузная миелоидная инфильтрация паренхимы и стромы. Небольшая толщина соединительнотканной капсулы. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

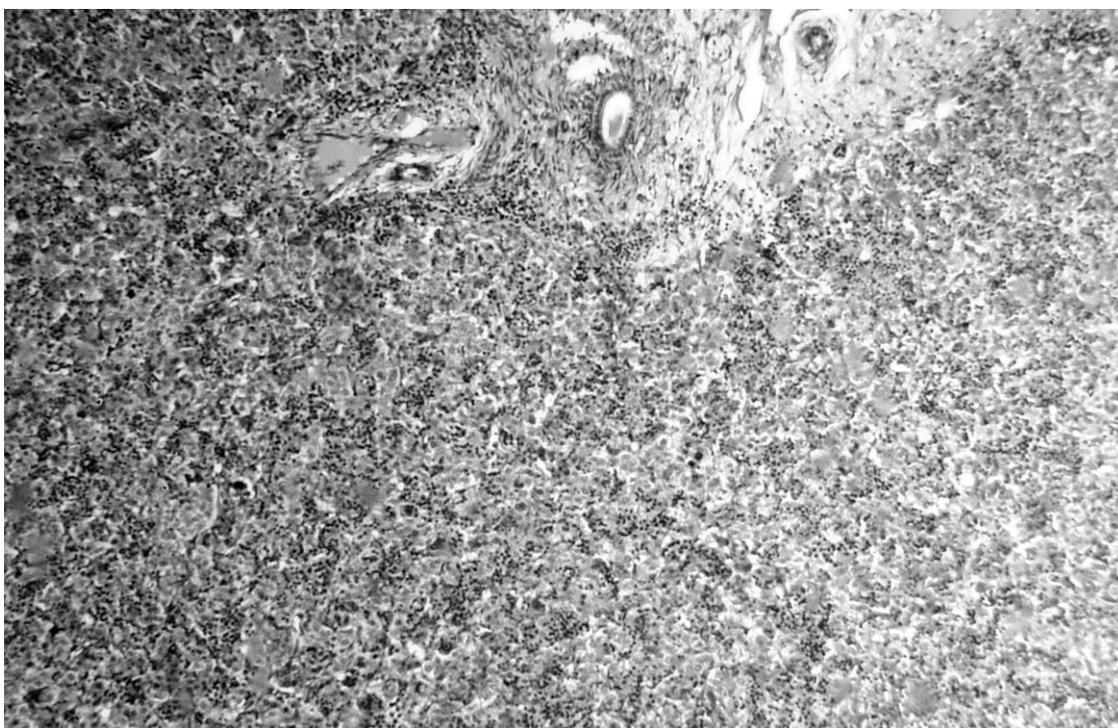


Рис. 17. Печень плода 24 недель гестации. Наличие элементов билиарной системы только на уровне субсегментарных делений воротной вены. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

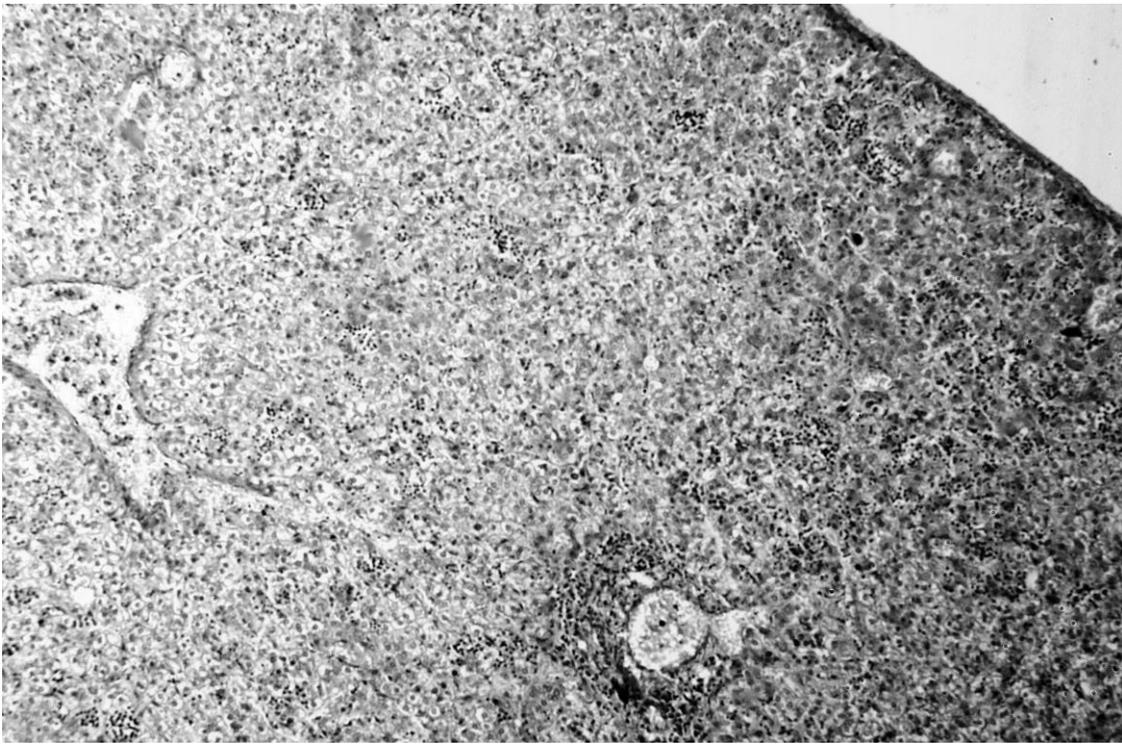


Рис. 18. Печень плода 32 недель гестации. Утолщение соединительнотканной капсулы. Переход к очаговому характеру миелопоэза в паренхиме долек. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

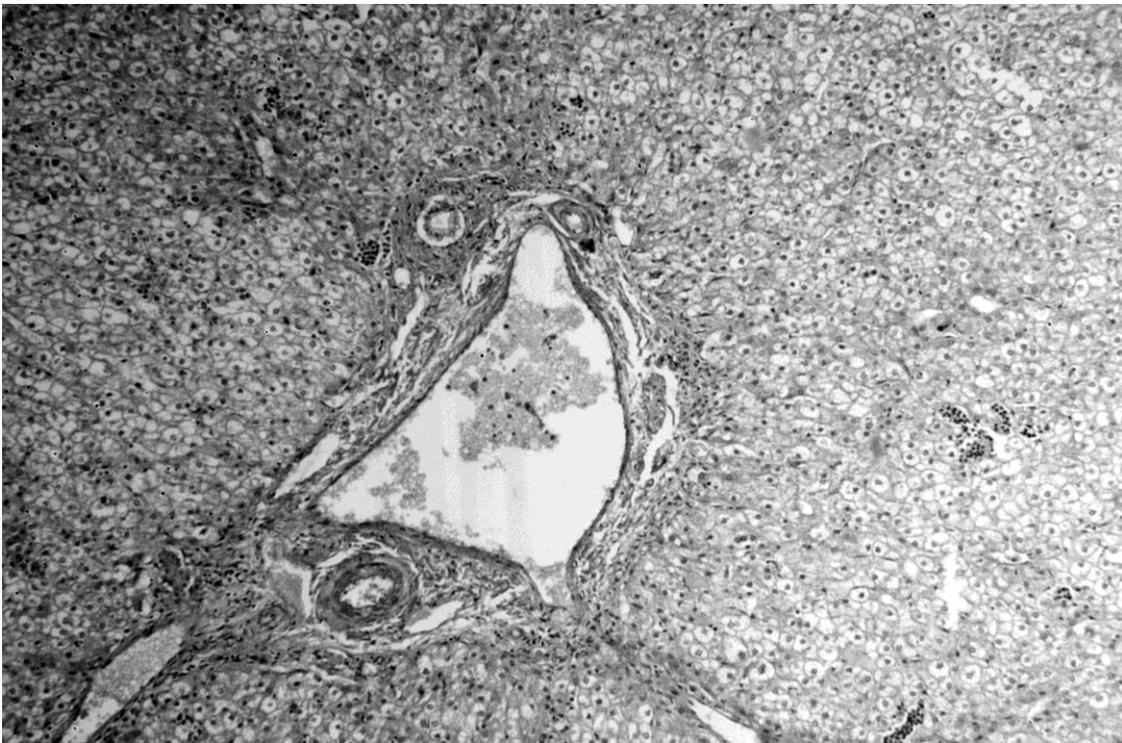


Рис. 19. Печень плода 38 недель гестации. Хорошее развитие стромы. Дифференцировка билиарной системы. Очаговый характер миелопоэза. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

Наращение размеров долек сопровождается увеличением расстояния между субсегментарными ветвями печеночных сосудов. Большинство портальных трактов доношенных плодов содержит желчные протоки.

Важной функциональной особенностью печени в средне - и позднефетальном периодах морфогенеза является ее активное участие в процессах миелопоэза. Миелоидные элементы в печеночной ткани располагаются экстраваскулярно: по ходу синусоидных капилляров печеночных долек и в соединительной ткани портальных трактов. У глубоко недоношенных плодов миелоидная инфильтрация является густой и имеет диффузный характер (рис. 20). Миелоидные элементы располагаются равномерно как в паренхиме, так и в строме печени. В портальных трактах кроветворные клетки отсутствуют лишь в проекции стенок печеночных сосудов и желчных протоков. Миелоидная инфильтрация состоит из бластных и дифференцирующихся клеточных популяций.

По мере увеличения гестационного возраста наблюдается выраженное убывание гемопоэтической активности, проявляющееся прогрессивным снижением степени миелоидной инфильтрации портальных трактов и переходом от диффузного характера паренхиматозного кроветворения к очаговому с постепенной полной его редукцией (рис. 21). Так, у плодов с гестационным возрастом более 28 недель уже преобладает очаговый характер паренхиматозного кроветворения. По мере уменьшения степени недоношенности отмечается уменьшение размеров и плотности расположения гемопоэтических островков. У доношенных плодов в паренхиме печени обнаруживаются немногочисленные мелкие миелоидные инфильтраты (см. рис. 19).

С увеличением гестационного возраста отмечается постепенная замена бластных форм гемопоэза более дифференцированными клеточными популяциями, преобладающими в гемопоэтических островках доношенных плодов.

Для морфогенеза селезенки в среднефетальном периоде также является характерным слабое развитие стромы (рис. 22). Это хорошо выражено во всех структурных элементах стромы

селезенки: в строении капсулы, трабекулярного компонента, интраорганных артерий и вен и их соединительнотканых влагалищных оболочек. Увеличение гестационного возраста сопровождается утолщением капсулы и трабекул селезенки (рис. 23).

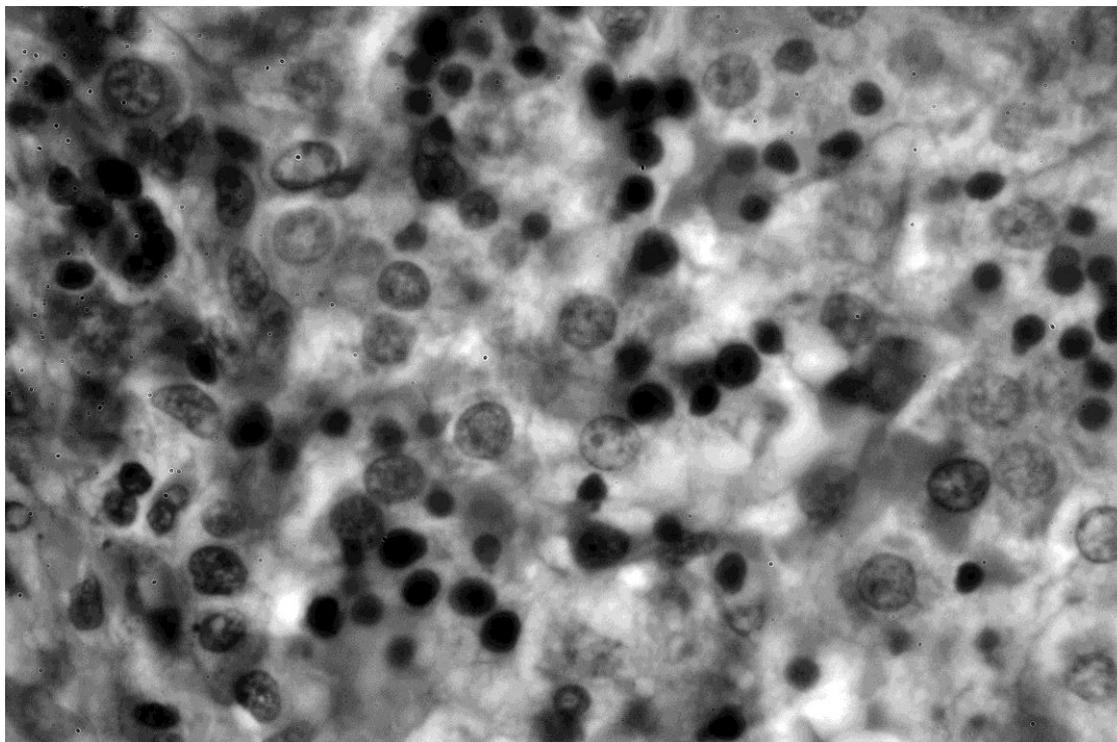


Рис. 20. Печень плода 25 недель гестации. Экстравакулярный характер миелопоэза. Миелоидные элементы представлены незрелыми формами. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 400$.

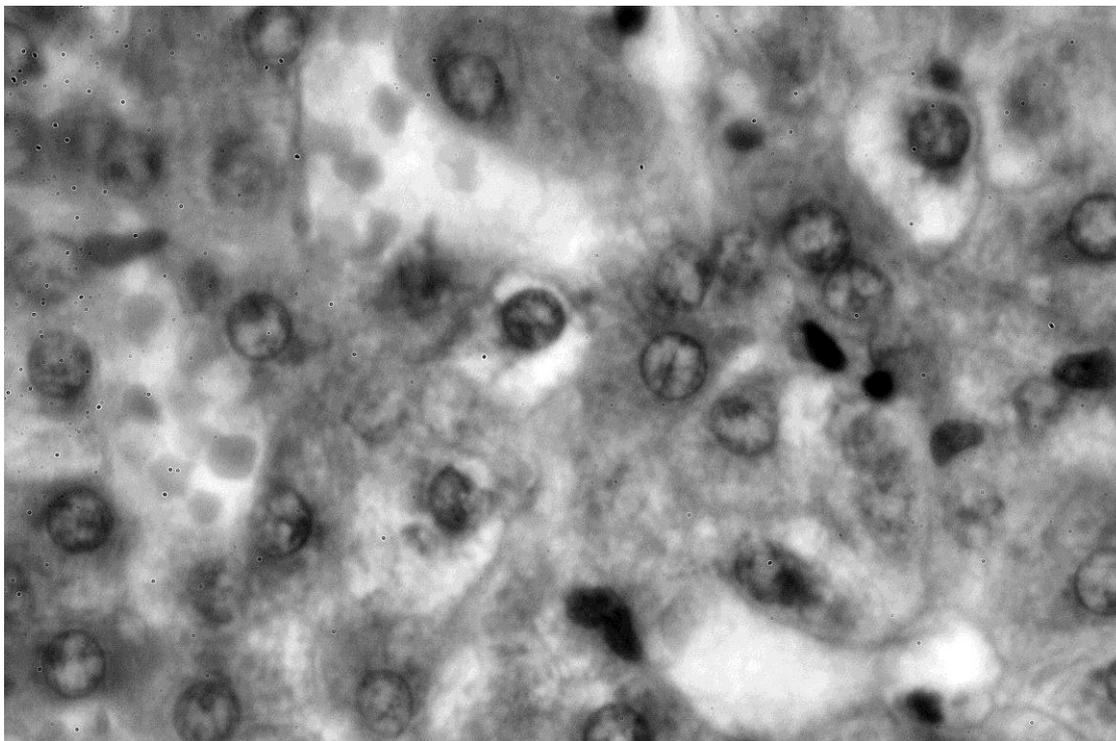


Рис. 21. Печень плода 40 недель гестации. Выраженное полнокровие синусоидных капилляров. Редукция паренхиматозного кроветворения. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 400$.

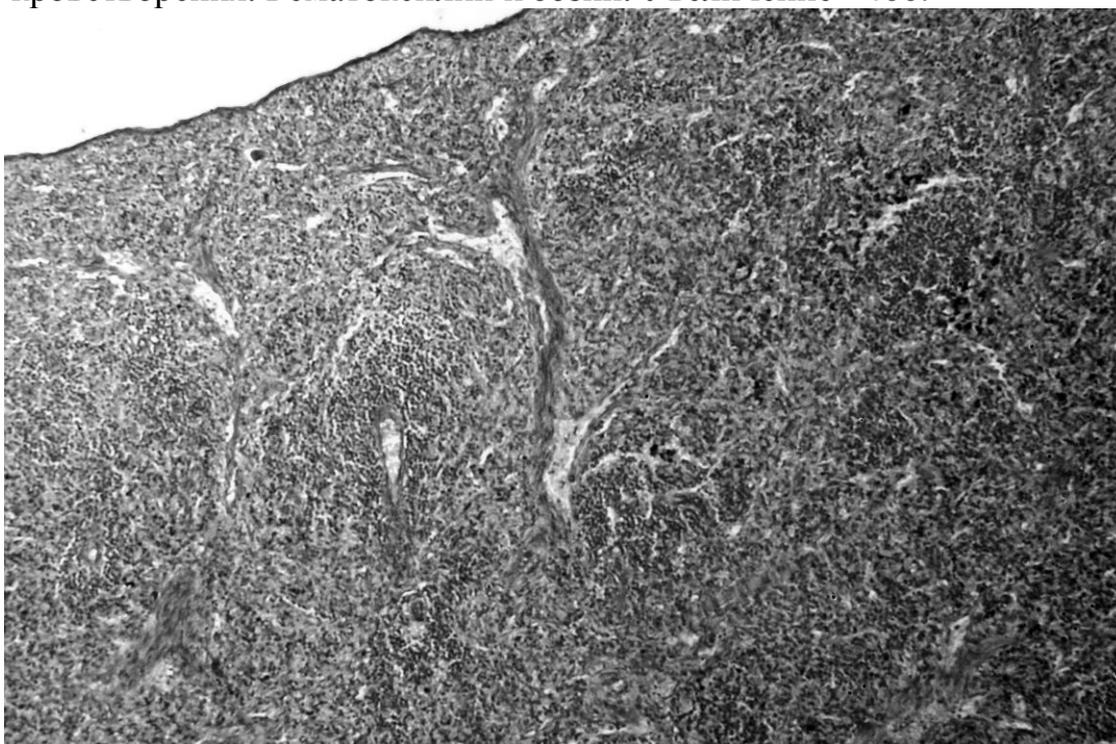


Рис. 22. Селезенка плода 25 недель гестации. Небольшая толщина капсулы. Высокая плотность расположения профилей лимфоидных узлов. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

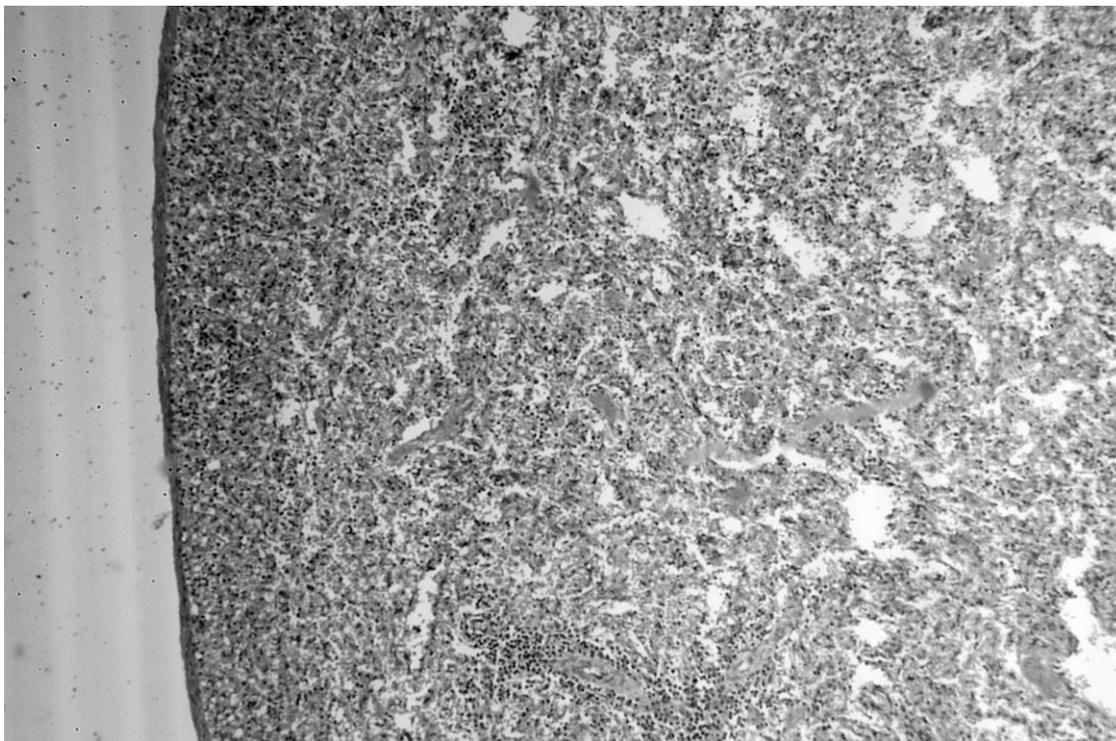


Рис. 23. Селезенка плода 40 недель гестации. Утолщение капсулы. Низкая плотность расположения профилей лимфоидных узелков. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

Трабекулы глубоко недоношенных плодов содержат значительное количество клеточных элементов, среди которых преобладают фибробласты. Коллагеновые волокна трабекул расположены рыхло, неупорядоченно. По мере увеличения гестационного возраста трабекулы утолщаются, коллагеновые волокна в них приобретают четкую продольную ориентацию. Утолщение капсулы селезенки характеризуется отсутствием выраженных качественных изменений ее структуры.

Для сосудистой системы селезенки глубоко недоношенных плодов характерными являются отсутствие извилистости интраорганных сосудов, небольшая толщина их мышечных оболочек и слабое развитие периваскулярных соединительнотканых муфт. Отсутствие извилистости сосудов проявляется тем, что на поперечных к длиннику селезенки срезах интраорганные артерии и вены представлены в небольшом количестве и только в тангенциальном или продольном сечении. С увеличением гестационного возраста отмечается нарастание количества интраорганных сосудистых ветвей одновременно с незначительным повышением их извитости. Вследствие этого в гистологических препаратах селезенки у доношенных плодов

сосуды представлены в большом количестве, в том числе и в поперечном или близком к нему сечениях. С увеличением длительности внутриутробного периода наблюдается прогрессивное развитие гладкомышечных элементов сосудистых стенок, сопровождающееся увеличением толщины мышечных оболочек сосудов, прежде всего артериального звена.

Морфогенез красной пульпы селезенки преимущественно выражается прогрессирующим нарастанием ее объема, что сопровождается постепенным уменьшением плотности расположения лимфоидных узелков и периартериальных лимфоидных муфт.

Важной особенностью морфогенеза селезенки в средне – и позднефетальном периодах является дифференцировка белой пульпы. У плодов 21 недели гестации белая пульпа представлена хорошо различимыми периартериальными лимфоидными муфтами без четкой дифференцировки лимфоидных узелков. Из-за слабого развития красной пульпы периартериальные муфты располагаются тесно. Уже у плодов 22-23 недель гестации отмечается появление лимфоидных узелков с эксцентрично расположенными центральными артериями. В дальнейшем по мере увеличения гестационного возраста происходят увеличение диаметра лимфоидных узелков, утолщение стенок центральных артерий. У доношенных плодов лимфоидные узелки достигают больших размеров, отличаясь небольшой плотностью расположения. На всем протяжении плодного периода развития лимфоидные узелки представлены относительно мономорфными лимфоидными агрегатами, лишенными герминативных центров (см. рис. 23).

Таким образом, только качественные показатели морфогенеза печени и селезенки позволяют лишь приблизительно оценить гестационный возраст и не обеспечивают требуемый уровень и точности, и объективности.

В целях повышения точности определения гестационного возраста нами было проведено количественное изучение гестационной динамики различных гистоструктур печени и селезенки человека на протяжении 21-40 недель антенатального развития. Объектами исследования явились трупы 140 плодов и новорожденных вместе с последами и сопроводительной медицинской документацией. Изученный материал был представлен трупами 47 плодов при позднем искусственном, 36

плодов при позднем самопроизвольном прерывании беременности, 57 плодов и новорожденных в случаях перинатальной и поздней неонатальной смерти при гестационном сроке более 27 недель. Изученные наблюдения были представлены плодами и новорожденными как от физиологически протекающей беременности, так и с разнообразной перинатальной патологией, включавшей врожденные аномалии ($n = 36$), внутриутробные инфекции ($n = 33$), синдром задержки развития плода ($n = 13$), хроническую внутриутробную гипоксию ($n = 10$) и плоды от многоплодных родов ($n = 8$).

В качестве гестационного возраста рассматривался акушерский срок гестации (*post menstrualis*). Гестационный возраст плодов и новорожденных, органы которых подверглись морфометрическому исследованию, устанавливался по данным регулярного акушерского наблюдения, в том числе с использованием во всех случаях результатов многократной эхофетометрии. Разброс значений гестационного возраста исследованных плодов составил 21-40 недель. У одного новорожденного, продолжительность жизни которого превысила рамки перинатального периода, в качестве показателя гестационного возраста учитывался постконцептуальный возраст.

Программа количественного исследования морфогенеза печени и селезенки включала в себя подробную детализацию формы и степени выраженности связи каждого из изучаемых морфометрических показателей с гестационным возрастом, выяснение степени влияния на них гестационной динамики и различных фоновых факторов, прежде всего, разнообразной патологии в системе мать-плацента-плод и постнатальной перестройки организма новорожденного. Проведенный морфологостатистический анализ состоял из этапа морфометрического исследования фетальных органов и последующей математико-статистической обработки полученных количественных данных.

Учитывая различное действие каждого из этапов гистологической техники на тканевые структуры, до начала количественного исследования была произведена стандартизация метода приготовления гистологических препаратов и на серии опытов определены коэффициенты усадки тканей. В ходе количественного исследования использовалась стандартная

методика изготовления гистологических срезов с поддержанием величин коэффициентов усадки на неизменном уровне.

Фрагменты печени вырезали по одному из каждого ее сегмента. Фрагменты селезенки иссекали в виде ориентированных поперечно длиннику органа полос. Забранный материал фиксировали в нейтральном растворе формалина. После фиксации случайным образом отбирали по 2-3 фрагмента печени и селезенки, которые заливали в парафин. Изготовленные срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Выбор подлежащих морфометрическому исследованию показателей печени и селезенки определялся нетрудоемкостью количественной оценки параметра и возможностью ее получения с небольшой абсолютной погрешностью на основе изучения минимального объема ткани органа из любого его отдела. В этой связи, прежде всего, наиболее перспективным явилось исследование показателей, характеризующихся нормальным распределением, поскольку достоверное оценивание показателей, характеризующихся другими распределениями, является чрезвычайно трудоемким [Федорина Т.А., Недугов Г.В., 2004].

С этой точки зрения, например, нецелесообразной является попытка создания способа определения гестационного возраста на основе изучения доли порталных трактов, содержащих желчные протоки, несмотря на выраженную положительную гестационную динамику данного показателя, характеризующегося биномиальным распределением [Costa A.M.A., Pegado C.S., Porto L.C., 1998]. Поэтому морфометрическому исследованию были подвергнуты следующие показатели печени: кроветворная активность паренхимы, толщина соединительнотканной капсулы, относительные объемы стромы и долек. В селезенке оценивались толщина капсулы на диафрагмальной поверхности, диаметр и плотность расположения лимфоидных узелков, толщина стенок центральных артерий, относительные объемы белой пульпы, трабекулярного компонента и красной пульпы.

Гистометрические показатели оценивали с помощью винтового окулярного микрометра МОВ-1-15^x, предварительно калиброванного по объект-микрометру ОМ-О. Показатель кроветворной активности печени определяли оригинальным способом путем подсчета среднего количества профилей фрагментов ядер миелоидных клеток, инфильтрирующих тестовый

объем паренхимы долек (рис. 24). Последний был представлен паренхимой печени, заключенной в гистологический срез толщиной 5 мкм на площади, равной полю зрения микроскопа Микмед - 2 при увеличении $\times 1000$ (объектив $\times 100$, окуляр $\times 10$). В качестве показателя плотности расположения лимфоидных узелков выступала оценка среднего количества их профилей в поле зрения микроскопа Биолам при увеличении $\times 84$ (объектив $\times 8$, окуляр $\times 7$, насадка $\times 1,5$). Тестовые поля зрения выбирались эмпирическим путем так, чтобы совокупности полученных значений каждого из исследовавшихся счетных признаков подчинялись нормальному распределению. В светооптических системах, использовавшихся для определения показателей кроветворной активности и плотности расположения лимфоидных узелков, площади полей зрения соответственно равнялись $2,95 \cdot 10^{-2} \text{ мм}^2$ и $1,76 \text{ мм}^2$.

Отправной точкой морфометрического анализа в каждом наблюдении являлось поисковое исследование, дававшее представление о характере распределения изучаемого показателя. Полученные параметры распределения использовались для планирования количества объектов изучения, необходимого для обеспечения заданной точности морфометрии. Относительная погрешность определения гистометрических показателей не превышала 5%. На всех этапах морфолого-статистического анализа использовались истинные количественные характеристики гистометрических показателей.

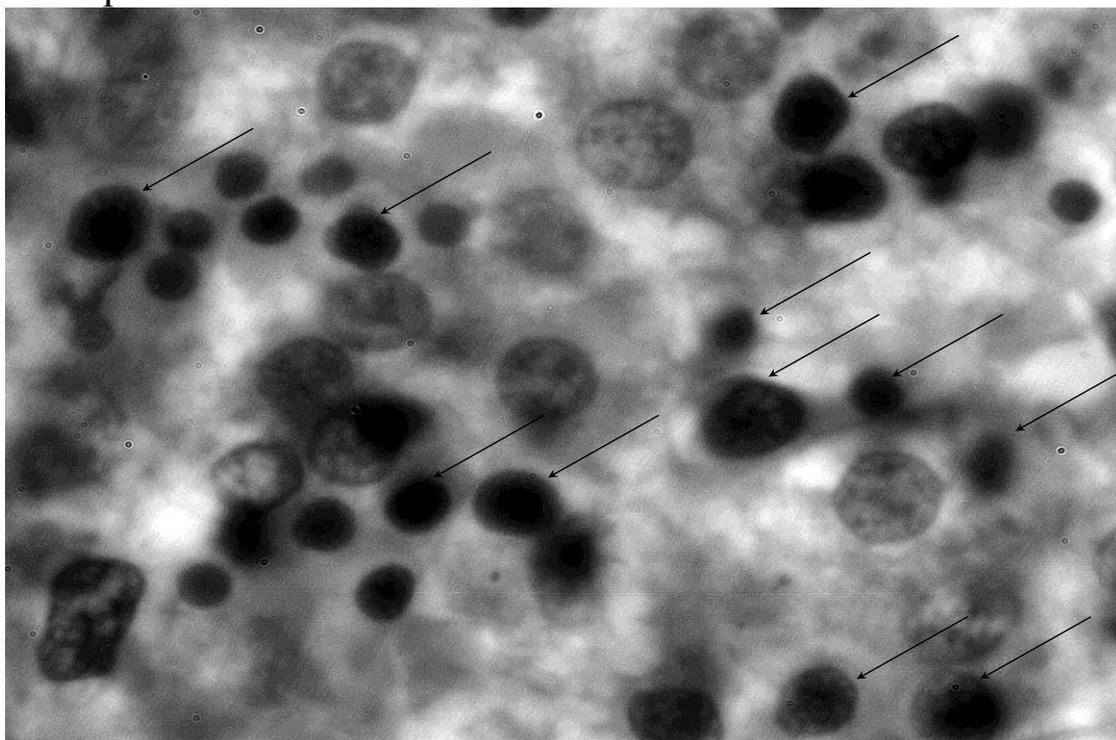


Рис. 24. Метод определения кроветворной активности паренхимы печени. Стрелками показаны фрагменты ядер миелоидных клеток (30 фрагментов в данном поле зрения).

Оценка гистостереометрических показателей производилась методом линейного интегрирования с использованием окулярной тест-системы с наличием линейки со 100 делениями путем тотального сканирования 2-3 срезов с шагом тест-системы в 50 мкм по формуле:

$$V_{V_i} = P_i \cdot 100\% / P_T,$$

где V_{V_i} – объемная доля исследуемого компонента; P_i – количество делений окулярной тест-системы, попавших на исследуемый компонент; P_T – общее количество делений окулярной тест-системы [Автандилов Г.Г., 2002].

Толщина соединительнотканной капсулы печени и все относительные объемные показатели оценивались в 31, гистометрические показатели селезенки - в 99, а степень кроветворной активности - в 140 наблюдениях.

В целях отбора морфометрических показателей, пригодных для математического описания гестационной динамики, на первоначальном этапе количественного исследования проводился корреляционный анализ для определения характера и степени тесноты связей между гестационным возрастом и исследовавшимися морфометрическими параметрами.

Количественный анализ в полной мере позволил охарактеризовать гестационную динамику исследовавшихся морфометрических показателей печени и селезенки на протяжении средне - и позднефетального периодов развития. Выраженность гестационной динамики гистометрических и гистостереометрических показателей оказалась различной. Зависимости относительных объемных показателей фетальных органов от гестационного возраста при данных величинах выборок ($n = 31$) не было выявлено (табл. 3).

Таблица 3

Гестационная динамика гистостереометрических показателей

Относительные объемы	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>r_S</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
белой пульпы	-0,120	-0,649	0,521	-0,106	-0,574	0,571
красной пульпы	-0,084	-0,454	0,653	-0,051	-0,273	0,787
трабекул	0,278	1,558	0,130	0,233	1,288	0,208
стромы печени	0,047	0,254	0,801	-0,073	-0,395	0,696

Вместе с тем обнаружено наличие умеренной положительной зависимости ($r_S = 0,412$; $t = 2,435$; $p = 0,021$) толщины соединительнотканной капсулы печени от гестационного возраста на фоне выраженной неоднородности данного показателя ($r = 0,291$; $t = 1,641$; $p = 0,112$).

Необходимым элементом исследования явилось выяснение долей общей вариации для каждого изучаемого признака, определяющихся собственно гестационной динамикой и воздействием разнообразных случайных факторов. Роль фоновых факторов могла быть особенно велика при исследовании миелоидной ткани печени и лимфоидной ткани селезенки, поскольку, как свидетельствуют данные литературы, существует выраженная гетерогенность их функционирования в зависимости от имеющейся патологии плода. Так, например, доказано усиление экстрамедуллярного гемопоэза в печени при внутриутробном инфицировании у плодов 15-28 недель гестации [Барботько А.А., Гуревич П.С., Милованов А.П., 1993; Глуховец Н.Г., 2000]. Причем усиление миелоидной функции печени при наличии инфекционной патологии возможно не только у глубоко недоношенных плодов, но и у плодов и новорожденных более поздних сроков гестации. Это объясняется тем, что гиперплазия кроветворной ткани фетальной печени является закономерным проявлением системного воспалительного ответа в связи с относительной структурно-функциональной незрелостью костного мозга у новорожденных [Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г. и др., 2004]. Эти же авторы отмечают, что для затяжного течения инфекционного процесса, напротив, характерно заметное угнетение печеночного

миелогенеза, сопровождающееся лейкопенической реакцией периферической крови.

Гиперплазия периферической лимфоидной ткани также считается характерным проявлением внутриутробных инфекций различной этиологии [Федотова Е.П., Шастина Г.В., 1994]. Особенно часто гиперплазия лимфоидных фолликулов селезенки с формированием герминативных центров наблюдается при врожденном сифилисе [Туманова Е.Л., 2000]. Немаловажно, что в зависимости от характера антигена и сроков внутриутробного инфицирования могут отмечаться как ускорение созревания периферических лимфоидных органов, так и резкая задержка их развития [Ивановская Т.Е., Кокшунова Л.Е., 1979; Барботько А.А., 1992; Барботько А.А., Гуревич П.С., Милованов А.П., 1993].

Следует учитывать возможность гиперплазии экстрамедуллярной кроветворной и периферической лимфоидной тканей не только при генерализованных, но и при локальных воспалительных процессах, например, при врожденных пневмониях. Известен факт активизации незрелой бронхоассоциированной лимфоидной системы при внутриутробном инфицировании легких, в том числе с ее гиперплазией у плодов с гестационным возрастом до 25 недель, что не характерно для нормального пренатального развития легких человека [Pabst R., 1990; Gould S.J., Isaacson P.G., 1993]. Рядом исследований доказано развитие гиперплазии миелоидной ткани печени и лимфоидных узелков селезенки плодов 15-28 недель гестации с врожденными пневмониями по мере прогрессирования воспалительного процесса в последе, начиная с первой стадии [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., Тарасов В.Н. и др., 2001; Глуховец Н.Г., 2000].

Помимо инфекционной патологии одной из важных причин, приводящих к усилению миелопоэтической функции печени, в том числе на протяжении нескольких месяцев после рождения ребенка, является хроническая гипоксия [Naeye R.L., 1974; Valdes-Dapena M.A., Gillane M.M., Ross D., Catherman R., 1979; Воронцов И.М., Кельмансон И.А., Цинзерлинг А.В., 1997]. Некоторые авторы относят даже гиперплазию миелопоза в печени наряду с такими морфологическими изменениями как утолщение легочных артерий, гипертрофия правого желудочка сердца и ретенция периадреналового бурого жира к разряду «тканевых маркеров хронической гипоксии» [Naeye R.L., 1976]. Не исключено, что

персистенция гемопоэза в печени может быть вызвана задержкой развития плода, для которого характерна незрелость внутренних органов [Кравцова Г.И., 1996]. Подобное предположение оправдано ввиду наличия данных о персистенции фетального гемоглобина, также являющегося маркером незрелого кроветворения, у грудных детей с задержкой развития [Giulian G.G., Gilbert E.F., Moss R.L., 1987].

Неоднородность функционирования миелоидной ткани печени зачастую наблюдается у плодов от многоплодных родов. Например, увеличение выраженности миелоидной инфильтрации фетальной печени может быть обусловлено синдромом плацентарной трансфузии, причем усиление печеночного кроветворения у плода-донора объясняется хронической гипоксией вследствие анемии при массивном сбросе крови плоду-реципиенту, а увеличение выраженности миелоидной инфильтрации печеночной паренхимы у плода-реципиента обусловлено перегрузкой печени сбрасываемой по плацентарным анастомозам кровью [Brown D.L., Venson D.V., Driscoll S.G., Daubilet P.M., 1989; Милованов А.П., 1999; Гусева О.И., 2000; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002].

Гетерогенность миелопоэза в печени у плодов от многоплодных родов может иметь место и при отсутствии синдрома плацентарной трансфузии как реализация давно известной возможности неравномерного развития плодов при многоплодной беременности [Персианинов Л.С., Демидов В.Н., 1982]. Не исключено, что неоднородность функционирования миелоидной ткани фетальной печени и белой пульпы фетальной селезенки может быть обусловлена существованием различий их артериального кровоснабжения [Сорокин А.П., Полянкин Н.Я., Федонюк Я.И., 1989; Гуляев В.А., Дубинин С.А., Андрейцева О.Н. и др., 2001], а также рядом других причин [Осипов С.М., Толокольников А.В., 1987; Евсеенко Д.А., Цирельников Н.И., 2001].

Учитывая выраженное разнообразие патологических состояний в исследованной группе наблюдений, зачастую наблюдавшихся у одного и того же плода, вполне обоснованным следовало считать предположение о неоднородности совокупностей значений изученных морфометрических показателей. Возможное наличие в любой исследуемой совокупности данных отдельных групп всегда представляет собой серьезную проблему, поскольку применяемые статистические показатели не учитывают такой вид взаимосвязи.

В связи с этим для выявления нетипичных наблюдений была произведена проверка упорядоченных рядов значений гистометрических показателей селезенки и показателя кроветворной активности печени у плодов и новорожденных каждой из недель гестации на выбросы. Осуществлялось выявление как единичных, так и групп выбросов с одного из концов упорядоченного ряда, а также наибольших и наименьших наблюдений одновременно. Поскольку статистические критерии, предназначенные для выявления выбросов, основаны на предположении о приближенном подчинении распределения исследуемой выборочной совокупности нормальному закону, первоначально проводилась проверка распределений показателей на согласие с нормальным распределением.

При проверке распределений гистометрических показателей селезенки отклонений от нормального закона и разделения на группы не обнаружено. Отсутствие кластеринга указывает на относительную однородность исследованной совокупности значений указанных гистометрических показателей, несмотря на наличие в ней наблюдений с разнообразной перинатальной патологией. Дальнейший анализ установил наличие на протяжении 21-41 недель гестации умеренной положительной зависимости показателей диаметра лимфоидных узелков ($r = 0,633$; $t = 8,050$; $p = 2,110 \cdot 10^{-12}$), толщины стенок центральных артерий ($r = 0,587$; $t = 7,143$; $p = 1,690 \cdot 10^{-10}$), толщины капсулы ($r = 0,379$; $t = 4,010$; $p = 1,201 \cdot 10^{-4}$) и сильной убывающей зависимости плотности расположения лимфоидных узелков ($r_s = -0,769$; $t = -11,863$; $p = 1,372 \cdot 10^{-20}$) селезенки от гестационного возраста.

В отличие от показателей селезенки проведенная проверка значений кроветворной активности печени выявила 7 выбросов: один в сроке 25 недель гестации, четыре – в 28 недель и два - в 30 недель. Без учета выбросов отклонений распределений кроветворной активности в каждой из недель гестации от нормального закона выявлено не было (рис. 25).

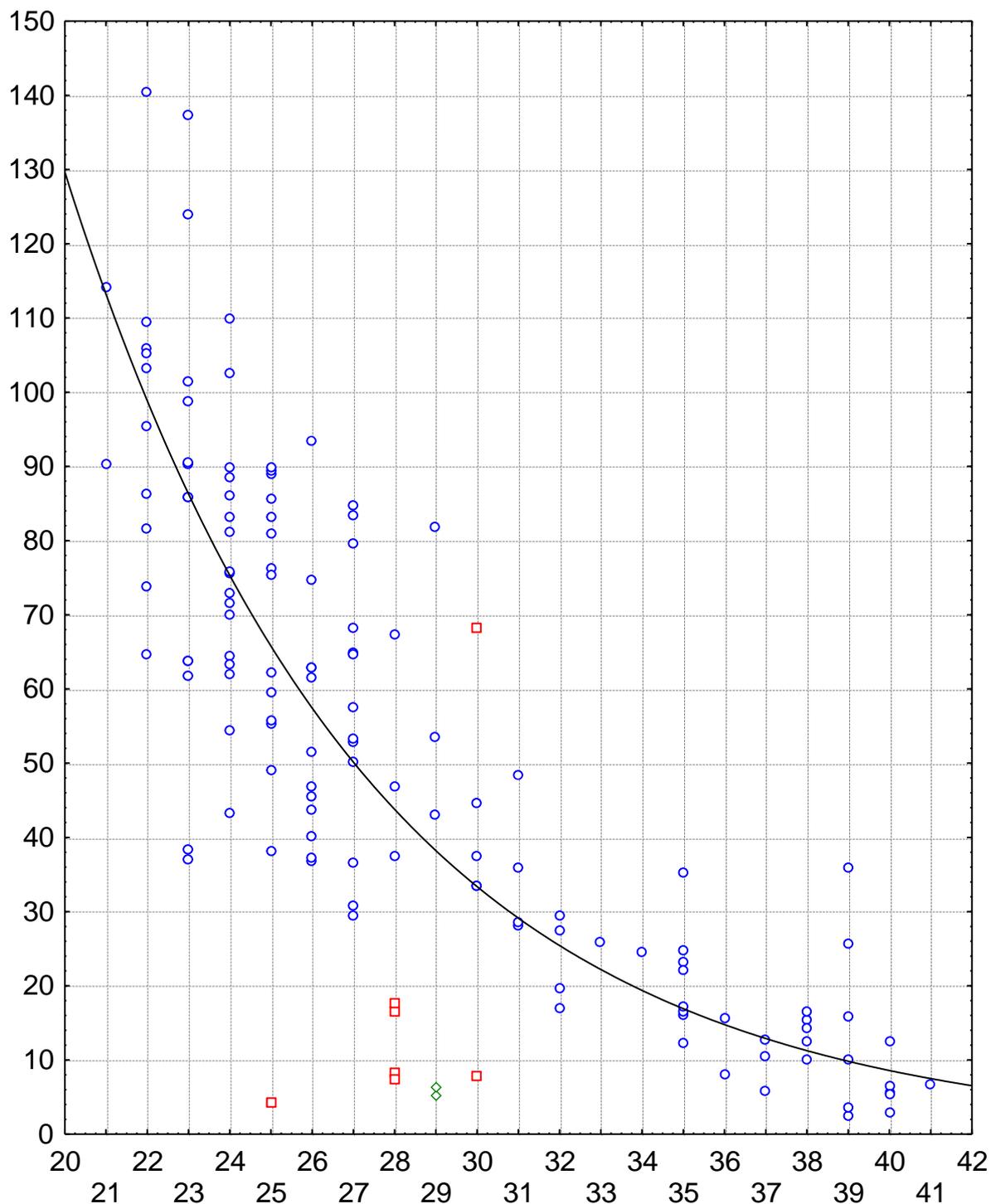


Рис. 25. Зависимость клеточной активности паренхимы печени от гестационного возраста. По оси абсцисс – гестационный возраст, недель; по оси ординат – клеточная активность, число профилей ядер. \circ – наблюдения, подвергнутые регрессионному анализу; \square – наблюдения, опознанные как выбросы; \diamond – наблюдения, не опознанные как выбросы, но также принадлежащие кластеру недоношенных новорожденных с постнатальной инволюцией клеточной ткани печени.

В области максимальных значений упорядоченных рядов обнаружился только один выброс, который имел место в случае искусственного прерывания беременности из-за наличия множественных врожденных пороков развития. Из всех плодов и новорожденных с врожденными пороками развития ($n = 36$) данное наблюдение было единственным, в котором четко прослеживалась инфекционная этиология пороков в виде следов перенесенного в эмбриональном периоде экссудативного перитонита.

Остальные экстремальные значения были выявлены только в области минимальных концов упорядоченных рядов значений кровяной активности. Каждому из них соответствовали преждевременные роды в сроке 25-30 недель гестации незрелым плодом с последующим развитием у последнего сразу после рождения тяжелой респираторной патологии (болезнь гиалиновых мембран, первичный ателектаз, врожденная пневмония). Вследствие дыхательной недостаточности новорожденным проводилась аппаратная искусственная вентиляция легких. У 5 (83%) новорожденных постнатальная асфиксия осложнилась развитием внутрижелудочковых кровоизлияний. Наиболее характерным моментом для указанной группы недоношенных новорожденных явилась продолжительность внеутробной жизни более 48 ч.

На диаграмме рассеяния заметно (см. рис. 25), что кроме указанной группы выбросов в сроке 29 недель гестации имелись еще два низких значения кровяной активности, соответствовавших новорожденным с аналогичными клиническими проявлениями и продолжительностью внеутробной жизни. Указанные наблюдения, вероятно, не были опознаны как экстремальные из-за малого объема выборки (всего пять значений, два из которых предположительно являются выбросами).

Для проверки данного предположения использовалась процедура кластерного анализа, объектами которого явились 33 плода 25, 28-30 недель гестации. Все объекты представляли собой одну двумерную совокупность признаков, состоящую из 33-х пар значений кровяной активности паренхимы печени и гестационного возраста. Результаты агломеративной иерархической классификации представлены в виде дендрограммы, которая показала, что предпочтение следует отдать этапу классификации,

на котором все наблюдения объединены в два кластера, состоящие из 8-ми и 25-ти объектов (рис. 26).

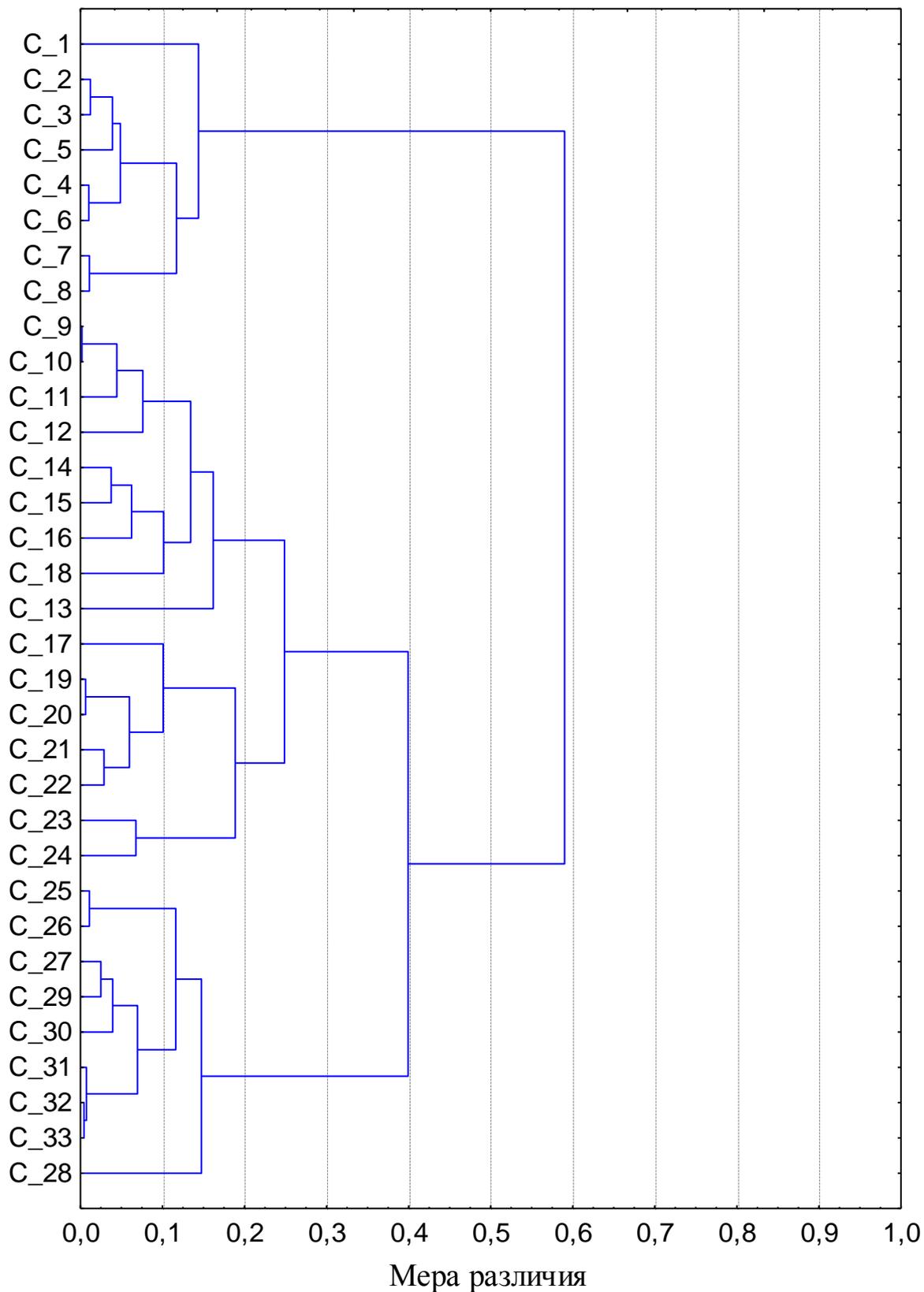


Рис. 26. Дендрограмма агломеративной иерархической классификации плодов и новорожденных 25, 28-30 недель гестации по степени

кроветворной активности паренхимы печени и показателю гестационного возраста.

Кластер, состоящий из 8-ми объектов, представлен шестью новорожденными с минимальными экстремальными значениями кроветворной активности и двумя новорожденными 29 недель гестации с минимальными значениями указанного показателя среди плодов данного гестационного срока. Все остальные плоды и новорожденные были выделены во второй кластер, отделенный от первого значительным межкластерным расстоянием.

Сравнительный анализ с использованием U -критерия Манна-Уитни кроветворной активности печени у недоношенных новорожденных 25-30 недель гестации, проживших менее ($n_1 = 11$) и более ($n_2 = 8$) 48 ч после рождения, доказал наличие резкого снижения степени миелоидной инфильтрации печени у недоношенных новорожденных на протяжении 3-5 суток раннего неонатального периода ($U = 0; p < 0,001$). Каких-либо других видов кластеринга в исследованной совокупности значений кроветворной активности установлено не было, что указывает на относительную однородность значений данного показателя, несмотря на наличие среди них наблюдений с разнообразной перинатальной патологией. Однако это обстоятельство не противоречит многочисленным данным литературы о гетерогенности функционирования миелоидной ткани фетальной печени при различной патологии в системе мать-плацента-плод, поскольку доказывает лишь отсутствие резких различий в степени кроветворной активности паренхимы печени. Проведенное сравнение наклона линий регрессии, например, показало наличие гиперплазии кроветворной ткани печени у плодов с хронической внутриутробной гипоксией и внутриутробными инфекциями, которое не было статистически значимым из-за недостаточного объема исследованных выборок [Недугов Г.В., Ардашкин А.П., Недугова В.В., 2003].

Несмотря на наличие неоднородности исследованной совокупности данных кроветворной активности была выявлена сильная отрицательная зависимость выраженности этого показателя от гестационного возраста ($r_S = -0,831; t = -17,520; p = 6,747 \cdot 10^{-37}$). Исключение выбросов и кластеринга сопровождалось увеличением модулей парных коэффициентов как

ранговой ($r_S = -0,860$; $t = -19,124$; $p = 1,807 \cdot 10^{-39}$), так и линейной корреляции ($r = -0,840$; $t = -17,550$; $p = 5,522 \cdot 10^{-36}$). Причем абсолютное значение ранговой корреляции превысило величину модуля линейной корреляции, что при отсутствии выбросов указывает на наличие нелинейной убывающей зависимости кроветворной активности печени от гестационного возраста [Ардашкин А.П., Недугов Г.В., Недугова В.В., 2005].

Ввиду того, что зависимости исследовавшихся гистометрических параметров от гестационного возраста не являлись жестко детерминированными (функциональными), необходимым элементом программы исследования стало вычисление долей общей вариации для каждого изучаемого признака, определяющихся собственно гестационной динамикой и воздействием разнообразных случайных факторов. Статистическим показателем, измеряющим интенсивность связи, то есть процент общей вариации результативного показателя, объясняемый изменением факторного показателя, является коэффициент детерминации r^2 . Поскольку гестационная динамика показателей кроветворной активности печени и плотности расположения лимфоидных узелков селезенки была представлена убывающими кривыми, для расчетов объясняемых ею долей дисперсии данных показателей использовался более чувствительный в данной ситуации коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Следует заметить, что полученные в ходе исследования величины r^2 и r_S^2 являлись вычисленными по ограниченным выборкам точечными оценками соответствующих истинных параметров ρ^2 и ρ_S^2 . Поэтому необходимым явилось определение интервальных оценок для ρ^2 и ρ_S^2 . Наиболее удобным являлось вычисление точечной и 90% двусторонних интервальных оценок для ρ^2 (ρ_S^2), поскольку путем вычитания из единицы величины двусторонней нижней интервальной оценки доли дисперсии, объясняемой гестационной динамикой, легко получить величину односторонней верхней 95% интервальной оценки доли дисперсии, объясняемой влиянием случайных факторов. Вычисленные доли дисперсии гистометрических показателей печени и селезенки, объясняемые гестационной динамикой, приведены в таблице 4.

Результатом количественного изучения гестационной динамики гистоструктур печени и селезенки явился отбор показателей морфогенеза, информативных в аспекте определения гестационного возраста. Таковыми следует признать следующие показатели:

- 1) кроветворная активность паренхимы печени, число профилей ядер;
- 2) плотность расположения лимфоидных узелков селезенки, число профилей;
- 3) диаметр лимфоидных узелков селезенки, мкм;
- 4) толщина стенок центральных артерий селезенки, мкм.

Таблица 4

Доля гестационной динамики в дисперсии гистометрических показателей печени и селезенки

Показатель морфогенеза	Оценки ρ^2 (ρ_S^2)		
	90% нижняя	Точечная	90% верхняя
Кроветворная активность паренхимы печени	0,801	0,740	0,667
Плотность расположения лимфоидных узелков	0,478	0,591	0,689
Диаметр лимфоидных узелков	0,272	0,401	0,540
Толщина стенок центральных артерий	0,219	0,345	0,470
Толщина капсулы селезенки	0,051	0,144	0,265

Наличие сильной отрицательной зависимости кроветворной активности паренхимы печени от гестационного возраста допускает изолированное использование данного показателя в качестве независимой переменной при построении регрессионной морфолого-математической модели определения гестационного возраста мертворожденных плодов и всех новорожденных, кроме глубоко недоношенных плодов, проживших более 48 ч.

Значительная изменчивость гистометрических показателей селезенки под влиянием случайных факторов делало возможным лишь их комплексное использование в многофакторной

регрессионной морфолого-математической модели определения гестационного возраста.

Сильная зависимость толщины капсулы селезенки от влияния случайных факторов делает ее бесполезной даже при комплексном использовании в составе многофакторных морфолого-математических моделей определения гестационного возраста.

Так же, как и у показателя толщины соединительнотканной капсулы печени дисперсия толщины капсулы селезенки может быть вызвана наличием ее вариабельности в различных отделах органа [Попов Г.А., 2000]. Кроме того, толщина капсул печени и селезенки, выполняющих амортизирующую роль, в значительной степени может определяться величиной объема органа, который зависит от степени кровенаполнения и наличия дистрофических изменений его паренхиматозного и стромального компонентов [Федонюк Я.И., Мартынюк В.Ф., Довгань Е.М., Данильчук Р.Б., 1997].

После того, как с помощью корреляционного анализа было выявлено наличие статистически значимых связей между гестационным возрастом и гистометрическими параметрами органов и оценена степень их тесноты, на следующем этапе был осуществлен переход к математическому описанию указанных зависимостей с использованием регрессионного анализа. Результатом явилось создание комплекса уравнений, позволяющих определять гестационный возраст плодов и новорожденных с помощью морфометрического исследования любых фрагментов печени и (или) селезенки:

$$ГВ_1 = 42,574 - 0,521x_1 + 4,902 \cdot 10^{-3} x_1^2 - 1,597 \cdot 10^{-5} x_1^3; \quad (1)$$

$$ГВ_2 = 25,026 + 0,034x_2 - 11,945 \lg x_3 + 0,677x_4; \quad (2)$$

$$ГВ_3 = 38,118 - 0,427x_1 + 4,374 \cdot 10^{-3} x_1^2 - 1,491 \cdot 10^{-5} x_1^3 + 0,024x_2 - 4,290 \lg x_3, \quad (3)$$

где $ГВ$ - точечная оценка гестационного возраста, недель; x_1 - кроветворная активность паренхимы печени, число профилей ядер; x_2 - диаметр лимфоидных узелков, мкм; x_3 - плотность расположения лимфоидных узелков, число профилей; x_4 - толщина стенок центральных артерий, мкм.

Созданные морфолого-математические модели содержат только статистически значимые регрессионные коэффициенты ($p < 0,02$) и

характеризуются неоднородностью дисперсии остатков ($p < 0,001$). Остальные оценки качества уравнений (1-3) приведены в таблице 5. Несмотря на неоднородность дисперсии остатков для удобства практического использования с помощью метода скользящего остаточного стандартного отклонения [Недугов Г.В., 2005] был также разработан комплекс номограмм, позволяющих определять интервальные оценки гестационного возраста без специальных вычислений (прил. 1-3).

Таблица 5

Оценки качества моделей определения гестационного возраста

Модель	n	r	F	p	r^2	s_{ε}
(1)	131	0,920	232,240	$2,292 \cdot 10^{-51}$	0,842	2,279
(2)	99	0,827	68,761	$1,010 \cdot 10^{-23}$	0,675	3,221
(3)	91	0,932	111,562	$8,026 \cdot 10^{-36}$	0,860	2,195

Примечание. n – объем выборки; F и p – результаты F –теста на статистическую значимость регрессионного уравнения в целом; r^2 – скорректированный коэффициент множественной детерминации; s_{ε} – остаточное стандартное отклонение.

Следует отметить, что применение уравнений (1) и (3) в случае постнатальной инволюции экстрамедуллярной кроветворной ткани приведет к завышению оценок гестационного возраста при исследовании глубоко недоношенных новорожденных, проживших более двух суток. Поэтому необходимой явилась разработка способа дискриминации глубоко недоношенных новорожденных с постнатальной инволюцией экстрамедуллярной миелоидной ткани по данным морфометрического исследования фрагментов печени и селезенки. Принципиальная возможность создания подобного способа определяется тем, что в отличие от миелоидной ткани печени, постнатальная перестройка организма плода не оказывает значительного влияния на гистометрические показатели селезенки. При этом оценка $ГВ_1$ глубоко недоношенного новорожденного будет выше аналогичной оценки $ГВ_2$.

Проведенный анализ показал, что распределение разности точечных оценок $\Delta ГВ_1 = ГВ_1 - ГВ_2$ подчиняется нормальному

закону как у плодов с отсутствием ($n = 92$; $\chi^2 = 13,062$, $\nu = 10$, $p = 0,220$; $D = 0,062$, $p > 0,1$), так и наличием ($n = 7$; $\chi^2 = 8,843$, $\nu = 7$, $p = 0,264$; $D = 0,217$, $p > 0,1$) постнатальной инволюции кроветворной ткани печени с выборочными оценками параметров $\bar{x} = -0,084$; $s = 3,446$ и $\bar{x} = 7,397$; $s = 1,747$ недель соответственно (рис. 27).

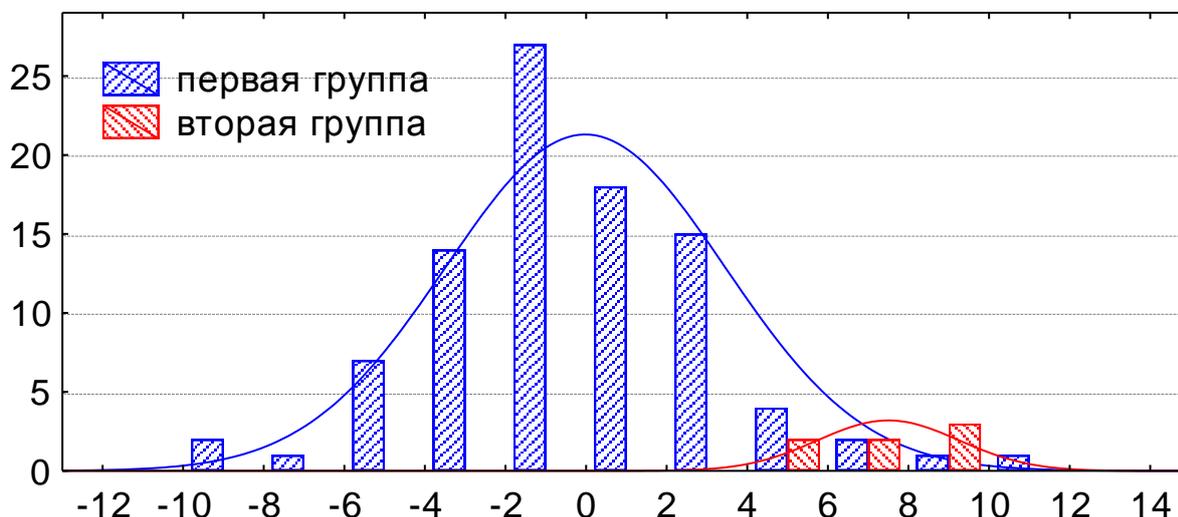


Рис. 27. Распределение разности точечных оценок гестационного возраста $\Delta ГВ_1$ у плодов и новорожденных без (1 группа) и с наличием (2 группа) постнатальной инволюции кроветворной ткани печени. По оси абсцисс – разность точечных оценок гестационного возраста, недель; по оси ординат – число наблюдений

Характерной явилась значительность расстояния между центрами распределений ($\Delta \bar{x} = 7,482$ недели). При этом дисперсия разности точечных оценок гестационного возраста у плодов первой группы значительно превысила таковую у новорожденных второй группы ($F = 3,890$; $p = 0,045$). Выраженная вариация разности точечных оценок гестационного возраста у плодов первой группы ($s = 3,446$) привела к тому, что, несмотря на большое расстояние между центрами распределений, площади под ними значительно перекрывались. Это означает, что разность точечных оценок гестационного возраста, характерная для новорожденных с инволюцией кроветворной ткани печени, может наблюдаться у новорожденных и без таковой, а также у мертворожденных. Однако вероятности принадлежности указанных значений $\Delta ГВ_1$ к данным группам плодов значительно отличаются (табл. 6). Это позволяет достоверно идентифицировать принадлежность любых фрагментов

печени и селезенки к глубоко недоношенным новорожденным с постнатальной инволюцией экстрамедуллярной кроветворной ткани и способствует рациональному использованию созданных регрессионных моделей определения гестационного возраста.

Заключительным этапом создания любых новых диагностических методов является определение их места в системе диагностики, показаний для применения и оптимального алгоритма использования, а также оценки эффективности. В качестве эталона эффективности предлагаемых способов определения гестационного возраста целесообразно использовать эффективность определения данного показателя с помощью таких стандартных линейно-весовых параметров развития плода, как его масса и длина.

Таблица 6

Вероятность ΔGB_1 при неонатальной инволюции кроветворной ткани печени

ΔGB_1	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
0	0,063	0,069	0,074	0,081	0,087	0,094	0,102	0,110	0,118	0,127
1	0,137	0,147	0,158	0,169	0,181	0,193	0,206	0,220	0,234	0,249
2	0,264	0,280	0,297	0,314	0,331	0,349	0,367	0,386	0,405	0,424
3	0,443	0,462	0,482	0,501	0,521	0,540	0,559	0,578	0,596	0,615
4	0,633	0,650	0,667	0,684	0,700	0,716	0,731	0,746	0,760	0,773
5	0,786	0,799	0,811	0,822	0,833	0,843	0,852	0,862	0,870	0,879
6	0,886	0,894	0,901	0,907	0,913	0,919	0,924	0,929	0,934	0,939
7	0,943	0,947	0,950	0,954	0,957	0,960	0,963	0,965	0,968	0,970
8	0,972	0,974	0,976	0,978	0,979	0,981	0,982	0,984	0,985	0,986
9	0,987	0,988	0,989	0,990	0,990	0,991	0,992	0,992	0,993	0,994
10	0,994	0,994	0,995	0,995	0,996	0,996	0,996	0,997	0,997	0,997

Примечание. В качестве параметров распределения ΔGB_1 у новорожденных с постнатальной инволюцией кроветворной ткани печени вместо \bar{x} и s использовались соответственно нижняя и верхняя 95% односторонние доверительные оценки $\mu = 6,114$ и $\sigma = 3,347$, а у остальных плодов и новорожденных - $\mu = 0$ и 95% верхняя односторонняя доверительная оценка $\sigma = 3,909$.

В этих целях был проведен анализ гестационной динамики линейно-весовых показателей, который основывался на

исследовании 163 трупов плодов и новорожденных, включая мацерированные плоды. При этом было установлено наличие сильной положительной зависимости показателей массы ($r = 0,935$; $t = 33,329$; $p = 3,716 \cdot 10^{-74}$) и длины ($r = 0,953$; $t = 39,802$; $p = 3,161 \cdot 10^{-85}$) от гестационного возраста. Ввиду нелинейности гестационной динамики массы для сравнительного анализа использовался более чувствительный в данных условиях коэффициент ранговой корреляции ($r_S = 0,964$).

Сравнительный анализ коэффициентов корреляции доказал превышение тесноты связей стандартных линейно-весовых показателей плодов и новорожденных с гестационным возрастом над выраженностью регрессионных зависимостей (1-3) (табл. 7). Это свидетельствует о том, что диагностическая значимость стандартных показателей при исследовании основной массы плодов и новорожденных превышает таковую созданных регрессионных моделей определения гестационного возраста.

Таблица 7

Сравнительная эффективность регрессионных моделей определения гестационного возраста

Модель	Масса			Длина		
	$r^2, \%$	z	p	$r^2, \%$	z	p
(1)	90,6	3,606	0,0002	92,7	2,406	0,008
(2)	72,6	6,484	$4,472 \cdot 10^{-11}$	74,3	5,384	$3,640 \cdot 10^{-8}$
(3)	92,5	2,706	0,003	94,7	1,645	0,049

Поэтому в целях установления рамок использования гистометрических способов диагностики гестационного возраста была осуществлена проверка совокупностей значений массы и длины плодов и новорожденных на неоднородность. Проведенный анализ выявил резкое несоответствие гестационной норме линейно-весовых показателей у мацерированных плодов, плодов и новорожденных с тяжелыми пороками и синдромом задержки развития. Выявленного несоответствия данных показателей гестационной норме у плодов и новорожденных от многоплодной беременности не выявлено.

Изложенное позволило определить перечень показаний к использованию гистометрических методов для диагностики гестационного возраста:

- 1) фрагментация трупного материала;
- 2) врожденные аномалии развития, характеризующиеся резким увеличением (гидроцефалия, спинномозговая грыжа) или уменьшением (гипоплазия, анэнцефалия) линейно-весовых показателей;
- 3) синдром задержки развития (особенно симметричная форма).

Результаты количественного изучения морфогенеза печени и селезенки позволяют сделать следующие рекомендации.

Гистометрическое исследование, проводимое с целью определения гестационного возраста плодов и новорожденных, должно включать оценивание истинных величин следующих показателей: кроветворной активности паренхимы печени; диаметра и плотности расположения лимфоидных узелков, толщины стенок центральных артерий селезенки.

Количество гистоструктур и полей зрения, подлежащих изучению для достоверного определения указанных показателей, нужно определять отдельно в каждом случае, исходя из дисперсии оцениваемых морфометрических параметров и требуемой степени погрешности. Вследствие неоднородности интенсивности гемопоэза в различных отделах печени, при определении показателя кроветворной активности количество случайно выбранных полей зрения, подлежащих сканированию, целесообразно определять отдельно для каждого фрагмента органа. В качестве показателя кроветворной активности паренхимы печени при этом должно выступать среднее оценок кроветворной активности, полученных по каждому из его исследовавшихся фрагментов. Ввиду отсутствия заметных топографических различий в выборках гистометрических данных фетальной селезенки, количество случайно выбранных полей зрения и гистоструктур, подлежащих исследованию, в каждом случае допустимо определять для всех фрагментов органа в совокупности.

Количество объектов наблюдения, подлежащих изучению, в каждом случае целесообразно определять по формуле:

$$n = \frac{s^2}{s_x^2},$$

где n – необходимый объем выборки; s – выборочное стандартное отклонение морфометрического показателя; $s_{\bar{x}}$ – стандартная ошибка среднего, которая определяется как

$$s_{\bar{x}} = \frac{1}{2} \varepsilon,$$

где ε – допустимая абсолютная погрешность морфометрии.

В среднем для обеспечения 5%-го уровня относительной погрешности морфометрии при оценивании показателя кроветворной активности в каждом фрагменте печени и показателей диаметра и плотности расположения лимфоидных узелков, толщины стенок центральных артерий по всем фрагментам селезенки достаточно изучения выборок объемом 72, 40, 25 и 30 объектов соответственно.

Истинные (с учетом усадки тканей) величины линейных гистометрических показателей, к каковым относятся показатели диаметра лимфоидных узелков и толщины стенок центральных артерий, необходимо вычислять путем перемножения итогового результата измерений микрообъектов в гистологическом срезе на величину соответствующего линейного коэффициента усадки:

$$N = n \cdot k_L,$$

где N – истинная величина линейного гистометрического показателя; n – величина линейного гистометрического показателя без учета усадки [Автандилов Г.Г., 2002].

Из-за влияния толщины гистологического среза, сопоставимой с диаметром ядер миелоидных клеток, на количество их профилей в тестовом поле зрения, истинная степень кроветворной активности паренхимы печени определяется по формуле:

$$N = \frac{n}{k_V} = \frac{n}{k_L^3},$$

где N – истинное число профилей ядер миелоидных клеток в тестовом поле зрения; n – число профилей ядер миелоидных клеток в тестовом поле зрения без учета усадки; k_L и k_V – величины линейного и объемного коэффициентов усадки ткани печени соответственно [Федорина Т.А., Недугов Г.В., 2004].

Поскольку толщина среза пренебрежимо мала по сравнению с размерами лимфоидных узелков селезенки, и гистологический срез можно условно принять за плоскость, истинное количество их профилей в тестовой площади органа вычисляется из выражения:

$$N = \frac{n}{k_S} = \frac{n}{k_L^2},$$

где N - истинное число профилей лимфоидных узелков в тестовом поле зрения; n – число профилей лимфоидных узелков в тестовом поле зрения без учета усадки; k_L и k_S - величины линейного и поверхностного коэффициентов усадки ткани селезенки соответственно [Федорина Т.А., Недугов Г.В., 2004].

Тактика установления гестационного возраста должна быть различной в зависимости от исходных условий, многообразие которых можно свести в три группы.

Первая группа исходных условий: исследование фрагментов фетальных органов производится при отсутствии достоверных данных о гестационном возрасте, живорожденности и продолжительности внеутробной жизни плода, и в распоряжении эксперта имеются только фрагмент (фрагменты) печени или селезенки. В таких случаях судить о живорожденности и продолжительности внеутробной жизни плода не представляется возможным, а гестационный возраст определяется после морфометрии фрагмента органа с помощью уравнений (1) или (2). Необходимо подчеркнуть, что при формулировании выводов о гестационном возрасте только лишь по данным гистометрии печени, его оценка может быть завышена, если исследованные фрагменты печени принадлежат глубоко недоношенному новорожденному, прожившему более двух суток после рождения.

Вторая группа исходных условий: исследование фрагментированных останков трупа плода производится при полном отсутствии достоверных данных о гестационном возрасте, живорожденности и продолжительности внеутробной жизни, но в распоряжении эксперта имеются фрагменты и печени, и селезенки. В подобных случаях первоначально определяется вероятность принадлежности данного плода к глубоко недоношенным новорожденным с постнатальной инволюцией экстрамедуллярной кроветворной ткани (см. табл. 6). При большой вероятности принадлежности исследуемых фрагментов органов плоду из указанного кластера формулируется соответствующий вывод, а гестационный возраст определяется по данным гистометрии селезенки с помощью уравнения (2). В противном случае судить о живорожденности и продолжительности внеутробной жизни плода

не представляется возможным, а гестационный возраст определяется с помощью модели (3).

Третья группа исходных условий: исследование нефрагментированного трупа плода или новорожденного с врожденными аномалиями или синдромом задержки развития производится для повышения точности определения гестационного возраста. В указанных случаях гестационный возраст определяется с помощью морфолого-математической модели (3). Гестационный возраст глубоко недоношенных новорожденных, проживших двое суток и более после рождения, определяется с помощью уравнения (2).

Использование гистометрических способов определения гестационного возраста можно продемонстрировать на следующих примерах.

Пример 1: исследование трупа мертворожденного плода женского пола длиной 54 см и массой 3420 г с наличием тяжелого врожденного порока развития нервной системы – спинномозговой грыжи поясничного отдела с гидроцефалией. Поскольку данная аномалия вследствие скопления ликвора в грыжевом мешке и в вентрикулярной системе головного мозга всегда сопровождается диспропорциональным увеличением массы и длины тела, в подобных случаях использование росто-весовых показателей даст заведомо значительно завышенную оценку гестационного возраста. Поэтому целесообразным является использование гистометрических способов определения гестационного возраста.

Значения показателей кроветворной активности паренхимы печени, диаметра и плотности расположения лимфоидных узелков и толщины стенок центральных артерий селезенки без учета усадки равнялись 45,3; 173,0; 3,2 и 9,7 соответственно. Линейные коэффициенты усадки ткани печени и селезенки равнялись соответственно 1,203 и 1,161. После пересчета получены истинные (с учетом усадки) значения этих параметров:

$$x_1 = 45,3 / 1,203^3 = 26,0 \text{ профилей};$$

$$x_2 = 173,0 \cdot 1,161 = 200,9 \text{ мкм};$$

$$x_3 = 3,2 / 1,161^2 = 2,4 \text{ профилей};$$

$$x_4 = 9,7 \cdot 1,161 = 11,25 \text{ мкм}.$$

Точечные оценки гестационного возраста определяются с помощью уравнений (1-3): $ГВ_1 = 32,1$; $ГВ_2 = 35,0$ и $ГВ_3 = 33,0$ недель.

Истинная продолжительность внутриутробной жизни данного плода равнялась 33 неделям. Как видно, ошибки в определении гестационного возраста с применением уравнений (1) и (2) составили 0,9 и -2,0 недель соответственно. Использование регрессионной модели (3) позволило достичь наиболее точного результата. Разработанные номограммы (см. прил.1-3) позволяют по показателю кроветворной активности печени и по точечным оценкам гестационного возраста, рассчитанных с помощью регрессионных уравнений (2) и (3) определять его интервальные оценки.

Пример 2: исследование трупа новорожденного женского пола длиной 50 см и массой 2880 г с наличием врожденного порока развития – общего артериального ствола. Ввиду возможного наличия у данного новорожденного асимметричной формы синдрома задержки развития целесообразным являлось использование гистометрических способов диагностики гестационного возраста.

Количественные показатели морфогенеза печени и селезенки определяли по той же методике, что и в предыдущем примере. Истинные (с учетом усадки) значения показателей кроветворной активности паренхимы печени, диаметра и плотности расположения лимфоидных узелков и толщины стенок центральных артерий селезенки равнялись 5,6; 265,3; 2,7 и 10,52 соответственно. Отсюда с использованием регрессионных моделей (1-3) устанавливались точечные оценки гестационного возраста: $ГВ_1 = 39,8$; $ГВ_2 = 36,1$ и $ГВ_3 = 40,5$ недель.

В данном случае истинный гестационный возраст равнялся 40 неделям, а у новорожденного действительно имелась асимметричная форма синдрома задержки развития. Ошибки в определении гестационного возраста с применением уравнений (1-3) составили 0,2; 3,9 и -0,5 недель соответственно.

Пример 3: исследование сильно фрагментированных останков младенца с признаками недоношенности. Вследствие невозможности использования стандартных фетометрических показателей гестационный возраст определяли гистометрическими способами.

Истинные значения показателей кроветворной активности паренхимы печени, диаметра и плотности расположения лимфоидных узелков и толщины стенок центральных артерий селезенки равнялись 4,1; 219,7; 2,7 и 6,58 соответственно. Учитывая отсутствие достоверных сведений о гестационном возрасте, живорожденности и продолжительности внеутробной жизни плода первоначально исследовалась возможность его принадлежности к кластеру глубоко недоношенных новорожденных, проживших более двух суток после рождения. Для этого с помощью уравнений (1) и (2) вычисляли точечные оценки гестационного возраста: $ГВ_1 = 40,5$ и $ГВ_2 = 31,9$ недель.

Разность оценок гестационного возраста $\Delta ГВ_1$ составила 8,6 недель. По данным таблицы 6 вероятность принадлежности исследуемых фрагментов органов глубоко недоношенному новорожденному, прожившему более двух суток после рождения, составляет 98,2%. Поэтому оценка гестационного возраста $ГВ_1$ вследствие постнатального опустошения кроветворной ткани печени является завышенной, а в качестве показателя гестационного возраста может выступать лишь оценка $ГВ_2 \approx 32$ неделям.

Подводя итог морфометрическому изучению гестационной динамики гистоструктур фетальных органов, следует констатировать, что количественный подход является высокоинформативным в аспекте разработки объективных критериев судебно-медицинской диагностики гестационного возраста. Только благодаря количественному анализу удастся надежно дифференцировать различные сроки гестации в довольно узком диапазоне времени с четкой оценкой вероятности выхода за его пределы.

Система гистометрических показателей печени и селезенки определяется нетрудоемкостью количественной оценки параметра и возможностью ее получения с небольшой абсолютной погрешностью на основе изучения минимального объема ткани органа из любого его отдела. Средние величины показателей являются несмещенными, эффективными, состоятельными и достаточными оценками соответствующего параметра генеральной совокупности микрообъектов конкретного органа.

Созданные регрессионные морфолого-математические модели определения гестационного возраста пригодны при исследовании

фрагментов печени и селезенки любой анатомо-топографической локализации у плодов и новорожденных с разнообразной перинатальной патологией. Это значительно облегчает и объективизирует определение гестационного возраста у плодов и новорожденных с тяжелыми врожденными пороками и синдромом задержки развития, а также при исследовании фрагментированного трупного материала. Единственным ограничением к применению методов количественного анализа является наличие выраженных аутолитических изменений исследуемого материала.

ГЛАВА 4. СУДЕБНО-ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ

Как известно, после рождения ребенка происходит морфофункциональная перестройка различных систем его организма, проявления которой могут использоваться для установления продолжительности внеутробной жизни. Наиболее информативным методом выявления изменений, происходящих в организме новорожденного в раннем неонатальном периоде, является гистологическое исследование его мягких тканей и органов. Для решения экспертной задачи определения продолжительности внеутробной жизни важны признаки перестройки пупочных артерий, реактивные изменения в родовой опухоли и пупочном кольце, состояние легких.

4.1. УСТАНОВЛЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ ПО ИЗМЕНЕНИЯМ ПУПОЧНОГО КОЛЬЦА И ПУПОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Для гистологического исследования пупочного кольца, для которого необходимо изымать пупочное кольцо целиком с кожей, подлежащими тканями и брюшиной [Науменко В.Г., Митяева Н.А., 1980]. При этом у живорожденных плодов спустя 5-24 ч после рождения наблюдается миграция лейкоцитов из капилляров и образование демаркационного вала. У мертворожденных сосуды пупочного кольца расширены, наполнены эритроцитами и единичными лейкоцитами, проявления миграции лейкоцитов отсутствуют.

Наличие лейкоцитарной реакции в тканях пупочного кольца является бесспорным морфологическим признаком живорожденности [Смолянинов В.М., Ширинский П.П., Пашинян Г.А., 1974]. Лейкоцитарной инфильтрации пуповины не следует придавать диагностического значения, поскольку она может являться определенным стадийным проявлением воспалительного поражения последа при восходящем бактериальном инфицировании плодного пузыря [Глуховец Н.Г., 2000, Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002].

Для определения продолжительности внеутробной жизни новорожденного целесообразно также исследовать экстрафуникулярные отрезки пупочных артерий, в которых обнаруживаются явления спазма и тромбоза с последующей организацией тромба и зарастанием просвета.

Как установлено, изменения в пупочных артериях функционального и инволютивного характера имеют выраженную зависимость от срока наступления смерти. Пупочные артерии тотчас после рождения резко сокращены, в вене также отмечается сужение просвета [Дергачев И.С., 1964]. Сокращение происходит настолько резко, что с первым дыханием просвет не пропускает кровь из воротной вены (рис. 28). Облитерация просвета начинается с рождения, бывает хорошо заметна на 3-5-й день и заканчивается через 1-2 месяца. К этому времени грануляционная ткань превращается в волокнистую соединительную. Начало процесса облитерации зависит от различных условий: наличия или отсутствия тромба, степени сокращения просвета. Облитерация начинается на всем протяжении пупочных артерий одновременно, но вблизи пупочного кольца идет быстрее.

Установлено, что изменение соотношения давления в просвете и в стенке пупочных артерий приводит к раскрытию *vasa vasorum*, которое заметно уже в первые часы внеутробной жизни, и изменению циркуляции жидкости в стенке, набуханию и складчатости внутреннего слоя, переориентации клеток и волокон, резкому сужению просвета [Есипова И.К., Кауфман О.Я., 1968]. При этом признаки гидратации межучного вещества стенок пупочных артерий отмечаются в виде появления в их толще «озер» и «глазков». Затем следует закрытие сосудов разрастающейся соединительной тканью, что можно обнаружить к концу первого - началу второго дня жизни. Тромбоз возникает с первых часов

жизни, однако доказательства его прижизненного характера выявляются к началу вторых суток и заключаются в признаках организации тромба.

При антенатальной смерти пупочные артерии с широким просветом, мышечный слой равномерной ширины, повторяет форму просвета. При интра - и постнатальной смерти пупочные артерии на всем протяжении или на отдельных отрезках, чаще у пупочного кольца, сокращены, просветы узкие, с подушками, мышечный слой неравномерно толстый. К 15-20 ч ранней неонатальной жизни в пупочных артериях выявляются начальные признаки облитерации (пролиферация клеток субэндотелиального слоя, фокусный некроз наружных слоев мышечной стенки) [Шакуль В.А., 1958].

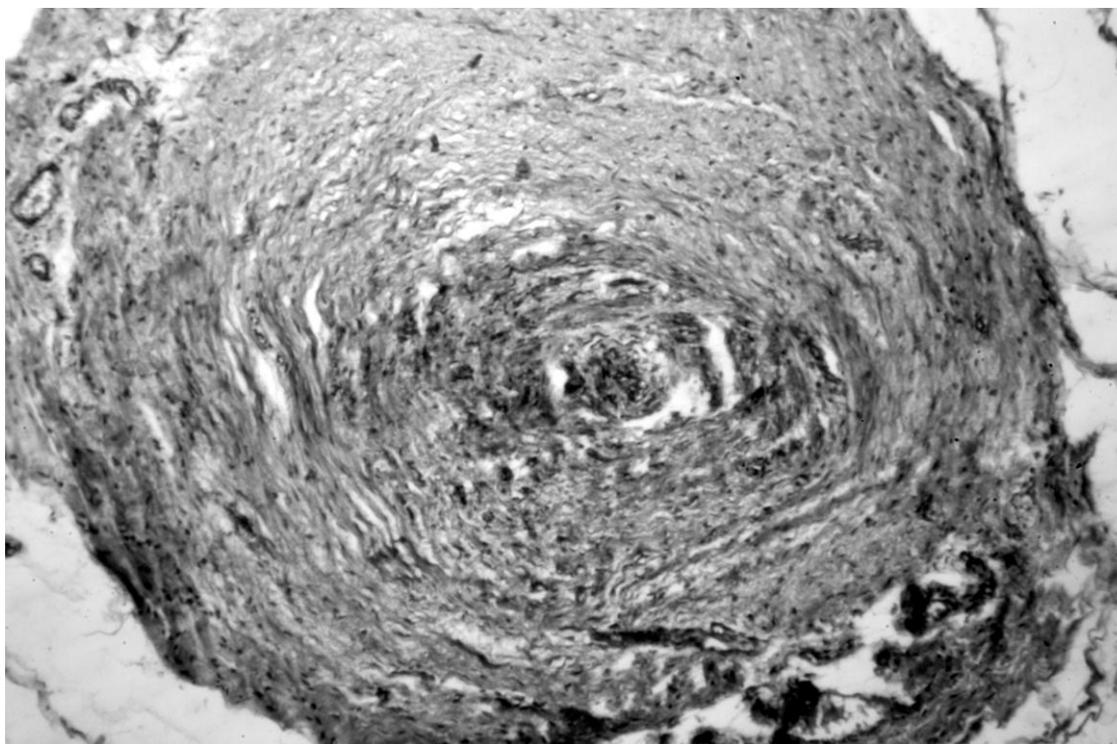


Рис. 28. Спазм пупочной артерии у новорожденного. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

Не исключено, что степень постнатальных изменений пупочных артерий новорожденного зависит от промежутка времени, прошедшего между рождением плода и пересечением пуповины неотделившегося последа. Установлено, что в среднем диаметр сосудов пупочного канатика и плаценты во время беременности на 15-20% больше, чем после родов [Савельева Г.М., Федорова М.В.,

Клименко П.А., Сичинава Л.Г., 1991]. В исходе срочных неосложненных родов состояние пуповины зависит от срока ее пересечения. Если это произошло сразу после рождения ребенка (на фоне пульсирующих сосудов), то отмечается выраженное полнокровие вены, а со стороны артерий определяется фиксированная пульсовая волна, которая на ступенчатых срезах обнаруживается по чередованию спазмированных и расширенных сосудистых просветов [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002]. Возможно, фиксированная пульсовая волна имеет место не только в артериях пупочного канатика, но и в пупочных артериях новорожденного. Поэтому для обнаружения спазмированных участков необходимо исследовать пупочные артерии новорожденного на всем их протяжении.

Таким образом, гистологическое исследование реактивных изменений в области пупочного кольца и инволютивной перестройки пупочных артерий лишь ориентировочно позволяет судить о продолжительности внеутробной жизни новорожденного. Вследствие этого результаты указанного исследования должны оцениваться в комплексе с данными, полученными другими методами.

4.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ ПО ИЗМЕНЕНИЯМ РОДОВОЙ ОПУХОЛИ

Наличие реактивных изменений родовой опухоли, развивающихся в процессе ее формирования и обратного развития, позволяет использовать особенности морфологической динамики для установления продолжительности внеутробной жизни новорожденного. При этом полноценное гистологическое исследование состоит в комплексном изучении кожи вместе с подлежащими тканями из области родовой опухоли, а также и за ее пределами.

Изменения в области родовой опухоли как у живорожденных, так и у мертворожденных плодов выражаются значительным отеком тканей подлежащей части с формированием очаговых или диффузных кровоизлияний (рис. 29). Но у новорожденных наблюдается набухание всех волокнистых структур, чего не отмечается у мертворожденных плодов, у которых волокнистые

структуры выявляются четко, а отечная жидкость лишь раздвигает их [Смольянинов В.М., Ширинский П.П., Пашинян Г.А., 1974].

Исследования П.П. Ширинского (1964) показали, что первые признаки обратного развития родовой опухоли появляются спустя 1 ч после рождения и заключаются в увеличении количества резко расширенных лимфатических сосудов, что обеспечивает усиление лимфооттока. Уже в течение первых суток обычно отмечается уменьшение отека и количества расширенных лимфатических щелей. Коллагеновые волокна, окрашенные пикрофуксином по Ван-Гизону, при их выраженном отеке имеют буровато-желтый цвет, а при его уменьшении приобретают розовые оттенки красного цвета.

Если в родовой опухоли имелось кровоизлияние, то в нем через 4-6 ч обнаруживаются распадающиеся полиморфноядерные лейкоциты. У живорожденных детей, проживших 12 ч, в родовой опухоли и кровеносных сосудах появляется большое количество полиморфноядерных лейкоцитов [Ширинский П.П., 1964].

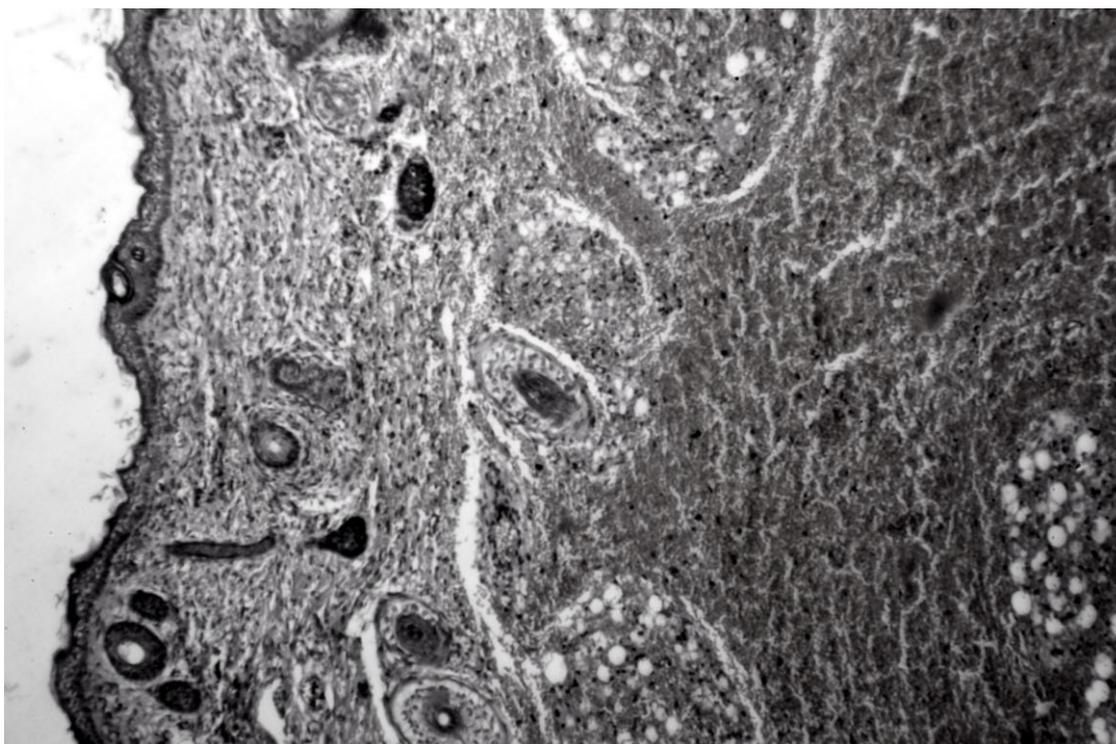


Рис. 29. Кровоизлияние в области родовой опухоли у новорожденного. Гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 40$.

Лейкоциты в сосудах располагаются пристеночно, выходят за пределы стенки, образуя небольшие периваскулярные скопления.

Количество их возрастает с увеличением срока внеутробной жизни. К концу первых суток в кровоизлиянии появляются слабо окрашенные и выщелоченные эритроциты. В течение 2-х суток в родовой опухоли отек практически исчезает, но лейкоцитарная инфильтрация вокруг сосудов в центре и по периферии опухоли остается отчетливо выраженной.

Следует отметить, что приведенные данные о постнатальной динамике родовой опухоли имеют относительное значение, поскольку на практике часто наблюдаются отклонения от нормального течения родов. Так, при нормальных родах родовая опухоль не достигает больших размеров. Если период изгнания затяжной (например, при узком тазе), родовая опухоль может достигать больших размеров, что значительно пролонгирует сроки ее обратного развития. Напротив, при очень быстрых родах или маленькой головке плода (например, при недоношенности), иногда также в случаях тазового предлежания, родовая опухоль бывает незначительной или не образуется вовсе. Кроме того, указанная выше динамика морфологических изменений в области родовой опухоли преимущественно характерна для плодов, родившихся в головном предлежании. Родовая опухоль, развивающаяся при родах в тазовом предлежании, в силу особенностей локализации и биомеханизма родов имеет свои особенности формирования и обратного развития.

Таким образом, изменения, обнаруженные при гистологическом исследовании родовой опухоли, следует оценивать только в комплексе с данными макроскопического исследования трупа.

4.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Для любого плода переход на внеутробное существование сопровождается изменениями со стороны всех систем органов. Особенно ярко указанные изменения проявляются у недоношенных новорожденных, у которых помимо реакций адаптационного характера развивается широкий спектр патологических процессов. При этом важнейшими факторами, определяющими стадию и выраженность данных процессов, являются степень недоношенности и продолжительность внеутробной жизни

новорожденного. Указанное обстоятельство делает принципиально возможным создание дополнительных методов определения продолжительности внеутробной жизни при судебно-медицинской экспертизе трупов недоношенных новорожденных.

4.3.1. ЗНАЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Синдром дыхательного расстройства у новорожденного, или болезнь гиалиновых мембран, - наиболее частая причина смерти новорожденных, особенно с низкой массой тела. Данная патология связана с дефицитом сурфактанта, поскольку его концентрация в легочной ткани достигает оптимума только к 36-й неделе нормальной беременности [Милованов А.П., 1999]. В настоящее время продолжительная дискуссия о происхождении и механизме формирования гиалиновых мембран - морфологического субстрата респираторного дистресс-синдрома, завершена.

Считается установленным, что образование гиалиновых мембран в легких проходит 3 фазы [Кравцова Г.И., 1996; Милованов А.П., 1999]. В начальной стадии вследствие резкого повышения проницаемости несовершенного аэрогематического барьера развивается отек легких. Отечная жидкость содержит фибрин и выявляется вблизи альвеолярных стенок. В следующей фазе, развивающейся спустя 8-10 ч после рождения, образуется рыхлый гранулярный или эозинофильный фибриллярный материал с включением слущенных пневмоцитов. Через 2-3 суток происходит гомогенизация и уплотнение этого материала. В третьей фазе, наступающей через 4-5 суток, происходит рассасывание гиалиновых мембран, появляются многочисленные макрофаги, гиалиновые мембраны фрагментируются и постепенно исчезают. Морфология выделяемого прежде в классификационных схемах отечно-геморрагического синдрома теперь рассматривается как ранняя фаза болезни гиалиновых мембран.

Обнаружение гиалиновых мембран в легких новорожденных имеет важное судебно-медицинское значение, поскольку позволяет не только рассматривать их роль в танатогенезе, но и решать широкий круг других вопросов, возникающих при судебно-медицинской экспертизе перинатальной смерти. В частности,

образование гиалиновых мембран свидетельствует о соответствии легких определенному, довольно узкому, периоду пренатального морфогенеза, вследствие чего возможно достоверное определение гестационного возраста, степени зрелости и жизнеспособности новорожденного. Кроме того, использование данных о стадийности и хронологии формирования гиалиновых мембран допускает возможность определения продолжительности внеутробной жизни новорожденных.

Однако на практике четкую грань между стадиями развития гиалиновых мембран удается провести далеко не всегда, поскольку стадийность формирования мембран может быть неодинаковой в разных отделах легких. Кроме того, хронологические интервалы стадий довольно широки, что значительно снижает их экспертное значение. Судебно-медицинские данные о продолжительности внеутробной жизни новорожденных с первичным ателектазом легких вообще отсутствуют.

С целью повышения точности определения продолжительности неонатальной жизни при различных видах пневмопатий нами были изучены легкие 30 новорожденных 25-34 недель гестации, погибших от болезни гиалиновых мембран, и 7 новорожденных 25-32 недель гестации, погибших от первичного ателектаза легких. Разброс значений показателя массы тела при рождении у новорожденных с болезнью гиалиновых мембран составил 690-2150 г, а у новорожденных с первичным ателектазом – 650-1650 г. Всем новорожденным после развития респираторных расстройств проводилась искусственная вентиляция легких.

На первом этапе исследования анализировалась продолжительность жизни у новорожденных, погибших от болезни гиалиновых мембран. У 29-ти новорожденных в легких обнаружались только гиалиновые мембраны без проявлений альвеолярного отека. Разброс значений продолжительности неонатальной жизни в данной группе новорожденных составил 7,40-169,19 ч. У 1-го новорожденного, прожившего 1,00 ч после рождения, в легких обнаружилась морфология 1-й стадии респираторного дистресс-синдрома, то есть преобладали явления альвеолярного отека и полнокровия, на фоне которых определялись единичные гиалиновые мембраны.

Таким образом, само по себе обнаружение гиалиновых мембран имеет низкую диагностическую ценность при определении

продолжительности внеутробной жизни, поскольку может наблюдаться на всем протяжении раннего неонатального периода. Вместе с тем, выявление при гистологическом исследовании легких признаков 1-й стадии респираторного дистресс-синдрома, позволяет сузить интервал продолжительности внеутробной жизни новорожденного до 0-7 ч.

Для более точного определения продолжительности жизни большинства новорожденных, гибель которых наступает после исчезновения альвеолярного отека на фоне развернутой морфологической картины респираторного дистресс-синдрома с наличием только лишь сформированных гиалиновых мембран, отдельному анализу подверглись 29 наблюдений неонатальной смерти с указанными патологоанатомическими проявлениями.

Интересным оказалось отсутствие зависимости продолжительности жизни от гестационного возраста ($r_S = -0,093$; $t = -0,487$; $p = 0,630$) и массы новорожденных ($r_S = -0,092$; $t = -0,481$; $p = 0,634$). Вместе с тем обнаружилось выраженные различия ($\Delta\bar{x} = 36,1$ ч) в продолжительности внеутробной жизни у новорожденных без и с наличием нетравматических внутрижелудочковых кровоизлияний ($t = -2,647$; $p = 0,020$). Это согласуется с данными литературы о том, что выраженность гипоксической энцефалопатии зависит от длительности асфиксии [Кравцова Г.И., 1996]. Так, при острой асфиксии в мозге наблюдаются лишь такие расстройства кровообращения, как парез сосудов, сладж и отек. Длительная асфиксия приводит к сосудистой дистонии с развитием субэпендимальных кровоизлияний, затем прорывающихся в вентрикулярную систему головного мозга.

Поскольку субэпендимальные геморрагии в настоящее время считаются начальной стадией формирования внутрижелудочковых кровоизлияний, что подчеркивает МКБ-10⁷, обозначая первые внутрижелудочковыми кровоизлияниями 1-й степени, было проведено сравнение продолжительности жизни у новорожденных с субэпендимальными и внутрижелудочковыми кровоизлияниями 2-3 степеней (табл. 8).

Таблица 8

Продолжительность жизни новорожденных с болезнью гиалиновых мембран в зависимости от наличия внутрижелудочковых геморрагий, ч

⁷ Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр). – Женева: ВОЗ, 1995. – Т. 1. – Ч. 2. – С. 122.

Группа	\bar{x}	s	\tilde{x}	x_{\min}	x_{\max}	R	a_3	a_4	n
ВЖК 0	28,19	12,69	25,69	7,40	54,00	46,60	0,722	0,079	16
ВЖК 1	62,10	72,85	33,64	11,92	169,19	157,27	1,774	3,159	4
ВЖК 2-3	65,25	37,87	62,83	13,92	132,67	118,75	0,395	-0,291	9
ВЖК 1-3	64,28	47,80	59,00	11,92	169,19	157,27	0,984	0,448	13
ВЖК 0-3	44,37	37,41	30,20	7,40	169,19	161,79	1,954	3,987	29

Примечание. ВЖК 0 – новорожденные без внутрижелудочковых кровоизлияний; ВЖК 1, ВЖК 2-3, ВЖК 1-3 – соответственно новорожденные с внутрижелудочковыми кровоизлияниями 1-й, 2-3-й и 1-3-й степеней; ВЖК 0-3 – объединенная группа.

Сравнительный анализ значимых различий даже с использованием одностороннего критерия Стьюдента не выявил ($t = -0,082$; $p = 0,469$). Это объясняется небольшой величиной выборок и наличием положительной асимметрии распределений продолжительности внеутробной жизни, особенно резко выраженной у новорожденных с субэпендимальными кровоизлияниями ($a_3 = 1,774$). Так, разность медиан продолжительности внеутробной жизни у новорожденных с субэпендимальными кровоизлияниями и внутрижелудочковыми кровоизлияниями 2-3 степеней являлась весьма значительной ($\Delta\tilde{x} = 29,2$ ч).

Полученные данные позволили предложить хронологическую модель наступления летального исхода у новорожденных с синдромом дыхательного расстройства:

$$ПВЖ = t_1 + t_2 + t_3 + t_4,$$

где t_1 - период времени от рождения до развития клинических симптомов дыхательного расстройства; t_2 - период времени с момента клинической манифестации респираторного дистресс-синдрома до развития субэпендимального кровоизлияния; t_3 - период времени с момента развития субэпендимального кровоизлияния до его прорыва в вентрикулярную систему мозга; t_4 - период времени с момента развития внутрижелудочкового кровоизлияния 2-й степени до гибели новорожденного.

Используя выборочные данные, можно утверждать, что периоды $t_1 + t_2$, t_3 и t_4 приближенно равны 26, 8 и 29 ч соответственно, а продолжительность жизни новорожденных с длительно текущим

респираторным дистресс-синдромом, осложнившимся развитием внутрижелудочкового кровоизлияния, при условии оказания специализированной медицинской помощи составляет 63 ч. Причем период t_1 в клиническом течении болезни гиалиновых мембран может быть очень кратковременным или отсутствовать. Весьма кратковременным (около 8 ч) является период t_3 , соответствующий фазе существования субэпендимального кровоизлияния до его прорыва в вентрикулярную систему мозга, что указывает на выраженную нестабильность данного патологического состояния. То есть медиана длительности постнатальной асфиксии, необходимой для развития внутрижелудочкового кровоизлияния, составляет около 34 ч.

Таким образом, факт наличия или отсутствия внутрижелудочкового кровоизлияния, у новорожденного с проявлениями респираторного дистресс-синдрома может быть использован для определения продолжительности внеутробной жизни.

Ввиду кратковременности периода t_3 и отсутствия значимых различий между периодами $t_1 + t_2 + t_3$ и $t_1 + t_2 + t_3 + t_4$, для определения продолжительности внеутробной жизни целесообразно выделять два вида эволюции респираторного дистресс-синдрома: с наличием и отсутствием внутрижелудочковых кровоизлияний любой степени. Поскольку левые концы распределений значений продолжительности внеутробной жизни у новорожденных с отсутствием и наличием внутрижелудочковых кровоизлияний практически совпадают (рис. 30), перспективным является установление верхней доверительной границы для значений продолжительности внеутробной жизни новорожденных с болезнью гиалиновых мембран, не осложненной развитием внутрижелудочковых кровоизлияний.

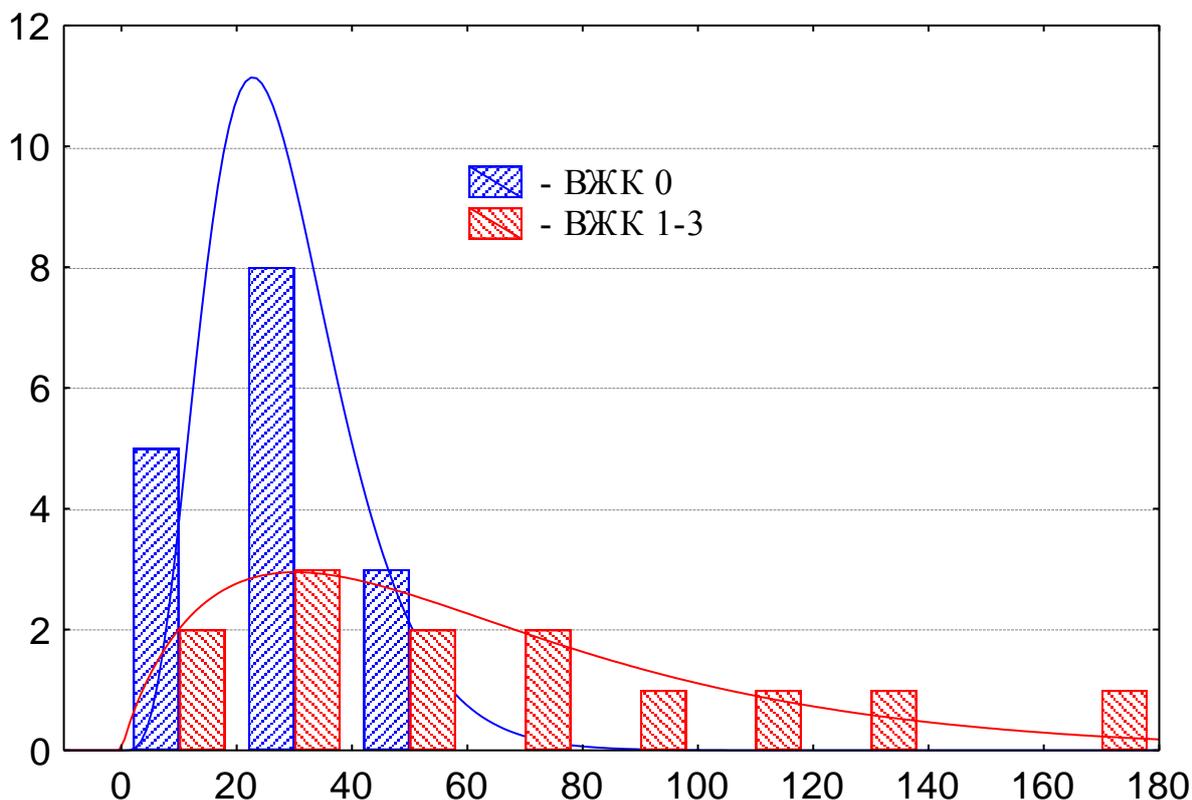


Рис. 30. Распределение значений продолжительности внеутробной жизни погибших от респираторного дистресс-синдрома новорожденных в зависимости от наличия (ВЖК 1-3) или отсутствия (ВЖК 0) внутрижелудочковых кровоизлияний. По оси абсцисс – продолжительность внеутробной жизни, ч; по оси ординат – число наблюдений.

Ввиду положительной асимметрии ($a_3 = 0,722$) гипотетического распределения значений продолжительности жизни новорожденных без внутрижелудочковых кровоизлияний для определения ее верхней доверительной границы правомерно воспользоваться аппроксимацией нормальным распределением ($\chi^2 = 11,438$, $\nu = 9$, $p = 0,247$; $D = 0,165$, $p > 0,1$). Учитывая неопределенность выборочных оценок среднего и стандартного отклонения, верхняя односторонняя 95% доверительная граница рассчитывалась с помощью допустимого коэффициента для нормального распределения [Bowker А.Н., 1947]. Полученное значение составило 60,11 ч.

Таким образом, полученные результаты с учетом данных литературы позволяют использовать дополнительные критерии эволюции респираторного дистресс-синдрома, что повышает

точность определения продолжительности внеутробной жизни новорожденных с проявлениями данной патологии (табл. 9).

Таблица 9

Критерии определения продолжительности жизни новорожденных с проявлениями респираторного дистресс-синдрома

Проявления синдрома	Продолжительность внеутробной жизни, ч	
	Минимальная	Максимальная
1-я стадия	0	7
2-я стадия	1	60
2-я стадия + ВЖК	12	168

На следующем этапе исследования анализировалась продолжительность жизни у новорожденных, погибших от первичного ателектаза легких. У 5 новорожденных первичный ателектаз осложнился развитием внутрижелудочковых кровоизлияний. Аналогично таковым при болезни гиалиновых мембран обнаружилось выраженное различие ($\Delta\bar{x} = 10,97$ ч) в продолжительности жизни у новорожденных, погибших от первичного ателектаза без и с наличием внутрижелудочковых кровоизлияний, являвшиеся значимыми ($t = -2,146; p = 0,049$), несмотря на небольшой объем исследованных выборок (табл. 10).

Полученные данные позволяют предложить хронологическую модель наступления летального исхода у новорожденных с первичным ателектазом легких:

$$ПВЖ = t_2 + t_3 + t_4.$$

В исследованных случаях новорожденным проводилась аппаратная искусственная вентиляция легких, значительно пролонгировавшая длительность периода T . Поэтому в качестве верхней границы продолжительности внеутробной жизни новорожденных с первичным ателектазом можно использовать максимальные ее значения в обеих исследованных группах наблюдений.

Таблица 10

Продолжительность жизни новорожденных с первичным ателектазом в зависимости от наличия внутрижелудочковых кровоизлияний, ч

Группа	\bar{x}	$s_{\bar{x}}$	\tilde{x}	s	R	x_{\min}	x_{\max}	n
ВЖК 0	10,00	3,00	10,00	4,24	6,00	7,00	13,00	2
ВЖК 1-3	20,97	4,14	23,00	9,25	23,67	6,33	30,00	5
ВЖК 0-3	17,83	3,56	18,50	9,42	23,67	6,33	30,00	7

Примечание. Обозначения в боковике таблицы те же, что и в табл. 8.

Это делает возможным использование дополнительных критериев эволюции первичного ателектаза легких, что повышает точность определения продолжительности внеутробной жизни новорожденных с проявлениями данной патологии (табл. 11).

Таблица 11

Критерии определения продолжительности жизни новорожденных с проявлениями первичного ателектаза легких

Наличие внутрижелудочкового кровоизлияния	Продолжительность внеутробной жизни, ч	
	Минимальная	Максимальная
нет	0	12
есть	6	30

Следует учитывать, что симптоматика первичного ателектаза легких или синдрома дыхательного расстройства может наслоиться на интранатальную асфиксию плода, часто наблюдающуюся при родах вне лечебно-профилактического учреждения. В этом случае хронологическая модель наступления летального исхода у новорожденных с данными формами пневмопатий будет иметь вид:

$$ПВЖ = t_0 + t_2 + t_3 + t_4,$$

где t_0 - длительность интранатальной асфиксии. В этой ситуации развитие внутрижелудочковых кровоизлияний возможно сразу после родов или даже интранатально.

4.3.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ ГИСТОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Факт наличия выраженного постнатального опустошения экстрамедуллярной кроветворной ткани у недоношенных новорожденных вызвал необходимость дифференцированного изучения гестационной динамики показателя кроветворной активности паренхимы печени у мертворожденных плодов и постнатальной динамики данного показателя у недоношенных новорожденных.

Наиболее адекватным аналитическим выражением зависимости кроветворной активности фетальной печени от гестационного возраста, полученным путем гистометрии печени лишь у мертворожденных плодов ($n = 105$), явилось выражение:

$$KA = 394,068 - 18,722y + 0,229y^2,$$

где KA - ожидаемое значение показателя кроветворной активности, число профилей ядер; y - гестационный возраст, недель. Полученная регрессионная зависимость использовалась для выявления характера постнатальной эволюции миелоидной ткани печени у недоношенных новорожденных, поскольку позволила рассчитать усредненную оценку показателя кроветворной активности в каждый из периодов гестации.

При анализе всех наблюдений постнатальной гибели недоношенных новорожденных ($n = 28$) оказалось, что снижение кроветворной активности печени по мере увеличения продолжительности внеутробной жизни происходит экспоненциально, причем в первые сутки после рождения отмечается гиперплазия кроветворной ткани печени, а ее опустошение наблюдается в среднем лишь через 19 ч после рождения. Наличие первоначальной гиперпластической реакции экстрамедуллярной кроветворной ткани доказывается превышением стандартизованных относительно своей гестационной нормы значений показателя кроветворной активности ($t = 1,949$; $p = 0,028$) у недоношенных новорожденных 25-35 недель гестации с продолжительностью внеутробной жизни не более 24 ч ($n = 13$; $\bar{x} = 119\%$) и у недоношенных мертворожденных аналогичного гестационного возраста ($n = 49$; $\bar{x} = 100\%$).

Значительный интерес представило определение выраженности влияния продолжительности внеутробной жизни недоношенного новорожденного на степень снижения кроветворной активности печени. Поскольку зависимость постнатальной динамики кроветворной активности печени от продолжительности внеутробной жизни представляет собой убывающую кривую, для расчетов использовался более чувствительный в данной ситуации коэффициент ранговой корреляции Спирмена ($r_s = -0,853$; $t = -8,328$; $p = 8,259 \cdot 10^{-9}$).

Учитывая, что 90% доверительные интервалы для ρ_S и ρ_S^2 определяются границами: $-0,921 < \rho_S < -0,735$ и $0,540 < \rho_S^2 < 0,848$, можно заключить, что доля влияния продолжительности внеутробной жизни недоношенного новорожденного на степень снижения кроветворной активности с 90% вероятностью находится в пределах 54-85%, а доля влияния случайных факторов, к каковым, прежде всего, следует отнести степень зрелости новорожденного и причину его гибели, с 95% вероятностью не превысит 46%.

На наш взгляд, раннее неонатальное снижение степени кроветворной активности паренхимы печени у недоношенных новорожденных является проявлением неспецифической стресс-реакции экстрамедуллярной кроветворной ткани, возникающей при воздействии такого чрезвычайного раздражителя, как переход плода на внеутробное существование на фоне незрелости всех систем его организма и, прежде всего, дыхательной.

В пользу изложенной точки зрения свидетельствуют следующие данные. Известно, что в ответ на воздействие чрезвычайного раздражителя происходит опустошение кроветворной ткани за счет выброса зрелых клеточных популяций в периферическую кровь и гибели незрелых клеточных элементов [Горизонтов П.Д., 1973]. Указанные изменения кроветворных органов являются проявлением общего адаптационного синдрома, причем максимальной выраженности опустошение кроветворной ткани достигает примерно на 3-4 сутки от начала стрессорного воздействия [Горизонтов П.Д., 1973].

У недоношенных новорожденных, вероятно, основной причиной опустошения кроветворной ткани печени также является усиленный выброс миелоидных клеток в периферическую кровь. Опустошению способствует отсутствие завершенности

дифференцировки миелоидных клеток вследствие повышенного выхода дифференцирующихся форм гемопоэза в кровеносное русло, что у новорожденных детей является физиологическим явлением в отличие от взрослых людей, у которых в норме через стенку синусов костного мозга проникают лишь созревшие форменные элементы крови [Афанасьев Ю.И., 1983].

Гиперплазия миелоидной ткани печени недоношенных новорожденных в первые сутки их внеутробной жизни свидетельствует о том, что параллельно с массивной миграцией миелоидных форм в кроветворной ткани печени наблюдается активное деление незрелых и созревающих форм кроветворения. Последнее закономерно сопровождается явлениями неэффективного эритропоэза, выражающегося нарушением кинетики эритро - и нормобластов с гибелью предшественников эритроцитов из-за их качественной неполноценности непосредственно в кроветворной ткани. Гибель предшественников эритроцитов может являться дополнительным механизмом опустошения экстрамедуллярной кроветворной ткани. Наличием дизэритропоэза объясняются анизоцитоз и макроцитоз периферической крови у новорожденных, являющиеся характерными признаками нарушения кинетики дифференцирующихся форм эритроцитарного ростка [Файнштейн Ф.Э., 1996].

Не исключено, что в условиях непрерывного воздействия чрезвычайного раздражителя, каковым является обусловленная незрелостью респираторной паренхимы легких тяжелая постнатальная асфиксия, у незрелых новорожденных преобладает гетеропластический тип гемопоэза. В отличие от гомопластического типа, обеспечивающего потребность в эритроцитах и гранулоцитах за счет усиленного размножения полихроматофильных эритробластов и миелоцитов, гетеропластический гемопоэз характеризуется образованием эритробластов и миелобластов из унипотентных предшественников, а последних – из стволовых клеток [Елисеев В.Г., Юрина Н.А., 1983]. При этом активное деление стволовых клеток сопровождается их убылью с последующим дефицитом всех клеточных популяций соответствующей клеточной линии.

Немаловажно, что сам характер раздражителя и условия, в которых происходило его воздействие, способствовали более

выраженному опустошению экстрамедуллярной кроветворной ткани. Так, у недоношенных детей отмечается более быстрая гибель эритроцитов вследствие значительного укорочения срока жизни последних [Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А., 1989]. Наслаиваясь на физиологическую анемию, тяжелая респираторная патология любого генеза ведет к развитию выраженной постнатальной гипоксии. А одним из механизмов адаптации организма к гипоксии является увеличение кислородной емкости крови благодаря опорожнению кровяных депо и усилению эритропоэза [Кистинг М. Г., 1964].

Учитывая степень влияния случайных факторов, к каковым следует отнести степень зрелости и причину смерти новорожденного, на постнатальную дисперсию показателя кроветворной активности (в среднем 27%), можно заключить, что инволюция кроветворной ткани печени является универсальной реакцией и в различной степени будет наблюдаться у всех глубоко недоношенных новорожденных. В целом обнаруженная нами постнатальная инволюция кроветворной ткани печени незрелых новорожденных по механизму, стадийности и срокам развития имеет сходство с давно известной акцидентальной инволюцией тимуса [Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н., 1996]. Развитие последней тоже происходит путем апоптоза незрелых тимоцитов и эмиграции из вилочковой железы зрелых Т-лимфоцитов, а также незрелых лимфоцитов, не несущих отличительных маркеров Т- или В-лимфоцитов или имеющих очень низкую плотность соответствующих структур на своей поверхности [Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев Г.А. и др., 1998]. Интересно, что для первой стадии акцидентальной инволюции тимуса, развивающейся в первые сутки после стрессового воздействия, также как и для постнатальной инволюции кроветворной ткани печени характерна гиперплазия железы, наблюдающаяся вследствие активной пролиферации пре-Т-лимфоцитов [Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев Г.А. и др., 1998].

В связи с наличием ранней неонатальной инволюции кроветворной ткани печени перспективным явилось изучение возможностей использования данного биологического явления в целях определения продолжительности внеутробной жизни недоношенных новорожденных.

Ввиду наличия постнатальной стресс-реакции экстрамедуллярной кроветворной ткани оценка гестационного возраста недоношенных новорожденных, произведенная по показателю кроветворной активности паренхимы печени с помощью регрессионного уравнения, созданного на основе анализа соответствующих данных только у мертворожденных плодов, будет отличаться от истинного его значения. Причем величина отличия положительно коррелирует с продолжительностью жизни новорожденного, что можно использовать для установления последней. Поскольку истинное значение гестационного возраста при судебно-медицинском исследовании трупов плодов и новорожденных обычно не известно, то его необходимо определить, используя любой фетометрический показатель. В качестве стандартного биометрического показателя, предназначенного для определения гестационного возраста, наиболее точной и удобной с практической точки зрения является масса новорожденного.

Наиболее адекватной задаче определения гестационного возраста по данным кроветворной активности паренхимы печени у мертворожденных плодов ($n = 105$) явилась регрессионная модель

$$ГВ_4 = 42,683 - 0,550x_1 + 5,385 \cdot 10^{-3}x_1^2 - 1,806 \cdot 10^{-5}x_1^3. \quad (4)$$

Анализ совокупности данных объемом $n = 140$ показал, что наилучшей аппроксимацией статистической зависимости гестационного возраста плодов и новорожденных от показателя их массы является уравнение:

$$ГВ_5 = 16,646 + 1,179 \cdot 10^{-2}m - 1,536 \cdot 10^{-6}m^2, \quad (5)$$

где m – масса трупа плода или новорожденного, г. Лишь 6,4% общей вариации массы плодов и новорожденных не были объяснены гестационной динамикой вида (5), причем в долю необъясненной вариации входит часть общей дисперсии, вызванная постнатальными изменениями массы новорожденных.

Проведенный анализ наблюдений постнатальной гибели недоношенных новорожденных массой до 2500 г ($n = 27$) показал, что статистическая зависимость продолжительности жизни недоношенных новорожденных от разности оценок гестационного возраста, полученных с помощью уравнений (4) и (5), является значимой ($r = 0,821$; $t = 7,201$; $p = 1,512 \cdot 10^{-7}$) и представлена выражением:

$$T = 31,906 + 4,740\Delta GB_2 \pm 19,960 \cdot t_{\alpha} \cdot \sqrt{1,037 + \frac{(\Delta GB_2 - 2,114)^2}{919,686}}, \quad (6)$$

где T – продолжительность внеутробной жизни, ч; ΔGB_2 - разность точечных оценок гестационного возраста, рассчитанных с помощью уравнений (4) и (5), определяемая как $\Delta GB_2 = GB_4 - GB_5$, недель; t_{α} – значение двустороннего критерия Стьюдента при любом требуемом уровне значимости и при $\nu = 25$ степенях свободы.

Границы 90% доверительного интервала для коэффициента детерминации регрессионной зависимости (6)

$$0,462 < \rho^2 < 0,819$$

в пределах которых находится точечная оценка ($r^2 = 0,675$), показывают, что объясняемая уравнением (6) доля вариации значений продолжительности внеутробной жизни недоношенных новорожденных при 90% доверительной вероятности находится в интервале от 46% до 82%, а доля необъясненной вариации при 95% доверительной вероятности не превысит 54%. Проверка уравнения (6) не выявила наличие неоднородности дисперсии остатков ($F = 2,407$; $p = 0,103$), что позволяет использовать модель (6) не только для определения точечных, но и для расчета интервальных оценок продолжительности внеутробной жизни недоношенных плодов.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют утверждать, что для любого плода переход на внеутробное существование является раздражающим воздействием, вызывающим ответную реакцию со стороны всех систем органов. Кровотворная ткань печени также реагирует на раздражающее воздействие, причем выраженность стресс-реакции определяют 3 фактора:

1. Наличие кровотворной ткани печени. Данный фактор важен, поскольку кровотворная ткань как значимый морфологический компонент фетальной печени имеется только у недоношенных плодов. Поэтому независимо от свойств раздражающего воздействия стресс-реакция миелоидной ткани печени у доношенных новорожденных будет незаметна вследствие ее возрастной инволюции.

2. Сила раздражителя. Этот фактор определяется множеством причин, однако самой значимой, определяющей силу раздражителя, является степень незрелости новорожденного. Для зрелого плода переход на внеутробное существование является адекватным

воздействием, вызывающим слабую ответную реакцию экстрамедуллярной кроветворной ткани, незаметную на фоне возрастной инволюции последней. Напротив, для глубоко незрелых плодов рождение является катастрофой, зачастую летальной. У таких плодов постнатальная инволюция экстрамедуллярной кроветворной ткани выражена ярко и хорошо регистрируется гистометрическими методами. Всем недоношенным детям свойственна определенная степень незрелости, соответствующая их гестационному возрасту. Большой степени недоношенности соответствует и большая незрелость. Поэтому сила раздражителя, каковым является переход плода на внеутробное существование, обратно пропорциональна гестационному возрасту новорожденного.

3. Длительность воздействия раздражителя или, иными словами, продолжительность внеутробной жизни новорожденного. Данный фактор также важен, поскольку степень инволюции экстрамедуллярной кроветворной ткани положительно и сильно коррелирует с продолжительностью внеутробной жизни новорожденных.

Изложенное означает, что для успешного определения продолжительности внеутробной жизни новорожденных (иными словами, 3-го фактора, определяющего выраженность стресс-реакции экстрамедуллярной миелоидной ткани) по степени постнатальной инволюции кроветворной активности печени необходимо соответствие имеющихся обстоятельств первым двум условиям, которые выполнимы только при исследовании недоношенных новорожденных. Чем глубже недоношенность новорожденного, тем лучше данное соответствие. Поэтому способ определения продолжительности внеутробной жизни с помощью гистометрического исследования печени может быть применен только в тех случаях, когда достоверно установлен факт живорождения, а масса новорожденного не превышает 2500 г в случае ненасильственной и 2000 г в случае насильственной смерти.

Практическое использование предлагаемого способа определения продолжительности внеутробной жизни может быть показано на следующем примере.

Пример: исследование трупа плода женского пола массой 2345 г, длиной 45 см. При исследовании трупа обнаружена пневматизация всех отделов кишечника. При гистологическом исследовании в

легких плода обнаружены гиалиновые мембраны. Выявленные морфологические изменения позволяли в категоричной форме сделать вывод о живорожденности.

Значение показателя кроветворной активности паренхимы печени с учетом усадки составило 17,1. Точечные оценки гестационного возраста, рассчитанные по показателю кроветворной активности паренхимы печени и по массе новорожденного были определены как $ГВ_4 = 34,763$ и $ГВ_5 = 35,596$ недель соответственно.

Разность точечных оценок гестационного возраста составила $\Delta ГВ_2 = -0,833$ недели. Отсюда, решая уравнение (6), определяем, что при полученном значении $\Delta ГВ_2$ средняя продолжительность неонатальной жизни недоношенных новорожденных равняется 28,0 ч. При этом с 95% вероятностью можно утверждать, что истинная продолжительность внеутробной жизни данного новорожденного находится в интервале 0-70 ч. Реальная продолжительность внеутробной жизни указанного новорожденного равнялась 25 ч. Как видно, отклонение фактического значения продолжительности внеутробной жизни новорожденного от ее прогнозной оценки составило всего 3 ч.

Итак, существование ранней неонатальной инволюции кроветворной ткани печени может быть рекомендовано для определения продолжительности внеутробной жизни в судебно-медицинской экспертной практике при исследовании трупов недоношенных новорожденных. Для быстрого определения точечных оценок гестационного возраста и продолжительности внеутробной жизни целесообразно использовать специально разработанные номограммы (прил. 4,5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научной разработке проблем, относящихся к экспертной судебно-медицинской оценке трупов плодов и новорожденных, уделялось сравнительно мало внимания. Вероятно, это связано с относительно редкой встречаемостью в практике таких судебно-медицинских экспертиз, что не способствует проявлению актуальности существующих проблем. Основные работы судебных медиков по данной тематике относятся к 60-70-м годам прошедшего столетия. Между тем, в биологии и медицине накоплен огромный объем новых знаний о закономерностях морфогенеза, сущности и характеристиках биологических процессов, связанных с развитием плодов и новорожденных, которые целесообразно было бы использовать для решения специальных судебно-медицинских задач.

Переход на международные критерии оценки плодов и новорожденных и введение в действие статьи 106 УК РФ требуют пересмотра и корректировки представлений, которые традиционно приводятся в учебниках и руководствах по судебной медицине. В свете этого проведен анализ основных понятий, относящихся к экспертно-правовой характеристике плода и новорожденного, показаны проблемы и современные возможности решения судебно-медицинских задач на основе гистологических исследований.

Как свидетельствуют данные литературы и экспертная практика, современный уровень знаний открывает новые перспективы использования гистологических методов применительно к судебно-медицинской экспертизе случаев перинатальной смерти. Это имеет значение не только для установления причин мертворождения или неонатальной смерти, но и при решении других задач, связанных с установлением фактов, имеющих юридическое значение, в частности, с установлением живорожденности, продолжительности внеутробной жизни, гестационного возраста и жизнеспособности.

Наиболее информативным методом диагностики живорожденности и продолжительности внеутробной жизни является гистологическое исследование органов и тканей плода, регистрирующее происходящие в них постнатальные изменения. Поскольку возникающие при переходе плода на внеутробное существование адаптивные и патологические процессы в разных органах и тканях новорожденного развиваются одновременно и с

разной скоростью, то регистрация наиболее быстро происходящих процессов позволяет надежно диагностировать живорожденность, а наличие и степень выраженности других, более медленных – продолжительность внеутробной жизни новорожденного.

Гистологические методы изучения развития фетальных органов позволяют повысить объективность и точность определения гестационного возраста в случаях затруднительного или невозможного использования стандартных фетометрических показателей. Это существенно повышает точность определения гестационного возраста у новорожденных и немацерированных плодов с тяжелыми врожденными пороками и синдромом задержки развития, а также делает возможным точное определение гестационного возраста при исследовании фрагментированного трупного материала без выраженных аутолитических и гнилостных изменений.

Поскольку жизнеспособность новорожденного кроме отсутствия несовместимых с жизнью врожденных аномалий развития и каких-либо других патологических состояний, в первую очередь определяется способностью его легких к осуществлению газообмена, гистологическое исследование является единственным методом, позволяющим надежно определять степень зрелости легких новорожденного и, соответственно, степень его жизнеспособности.

Важно отметить, что обоснованное решение большинства экспертных судебно-медицинских задач при экспертизах перинатальной смерти становится малоэффективным без количественной оценки гистологических данных. Количественный подход обеспечивает получение объективных критериев при любых видах судебно-медицинской диагностики, и без его использования судебно-гистологическое исследование биологических объектов является малорезультативным.

Использование гистометрии и гистостереометрии выдвигает новое, очень жесткое требование к организации гистологических исследований – обеспечение стандартизации всех этапов изготовления и изучения гистологических препаратов, включая забор фрагментов органов и тканей, их фиксацию, заливку, изготовление срезов, их окрашивание и микроскопию. Стандартизация изготовления гистологических препаратов должна включать не только стандарты набора реактивов, но и стандарты

размеров забираемых образцов, времени их контакта с реактивами, температурного режима, толщины срезов и др. Опыт практического применения морфометрических методов в судебной гистологии показывает возможность стандартизации изготовления гистологических срезов не только в рамках деятельности отдельных учреждений судебно-медицинской экспертизы, но и в работе отдельных судебно-медицинских экспертов. В этих целях разработаны способы исключения всех видов погрешностей, возможных в ходе количественного гистологического исследования. Поэтому, пожалуй, единственным ограничением к применению гистологических методов и, особенно, методов количественного анализа является наличие выраженных аутолитических изменений исследуемого трупного материала.

Получение полноценных результатов гистологических исследований возможно только при слаженной работе судебно-медицинских экспертов, производивших макроскопическое исследование трупа и микроскопическое исследование трупного материала. Речь здесь идет не только о том, что перед началом исследования эксперт-гистолог должен располагать исчерпывающей информацией об обстоятельствах дела и выявленных макроскопических изменениях. Именно судебно-медицинский эксперт, производивший исследование трупа, обеспечивает стандартизацию начальных этапов изготовления микропрепаратов – забор и фиксацию объектов. Между тем, погрешности, допущенные на этом этапе, являются самыми значительными в ходе всего количественного гистологического исследования и не могут быть нивелированы строгим соблюдением технологического процесса на последующих его этапах.

Таким образом, разработанные методические подходы, включая применение математических методов, выявленные новые специфические закономерности перинатальной морфологии выводят гистологические методы на качественно новый уровень в судебно-медицинской экспертизе трупов плодов и новорожденных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Автандилов Г.Г.* Основы патологоанатомической практики: Руководство. – М.: РМАПО, 1994. – 512 с.
2. *Автандилов Г.Г.* Компьютерная микротелефотометрия в диагностической гистоцитопатологии. – М.: РМАПО, 1996. – 256 с.
3. *Автандилов Г.Г.* Основы количественной патологической анатомии: Учебное пособие. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
4. *Алтухов К.К.* Материалы к судебно-медицинскому исследованию околоплодных вод для установления характера течения беременности и срока внутриутробного развития плода: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1972.
5. *Аманмурадов А.Х., Пиголкин Ю.И., Богомолов Д.В. и др.* Значение общих и специфических признаков при судебно-медицинской идентификации личности морфологическими методами // Суд. – мед. эксперт. – 2003. - № 1. – С. 33-37.
6. *Андреева Т.В.* Обследование конечного респираторного тракта для определения соответствия легких сроку гестации в перинатальном периоде. Норма // Арх. пат. - 1994. - № 2. - С. 69-73.
7. *Андреева Т.В.* Обследование конечного респираторного тракта для определения соответствия легких сроку гестации в перинатальном периоде. Патология // Арх. пат. - 1994. - № 2. - С. 74-78.
8. *Ардашкин А.П.* Введение в теорию судебно-медицинской экспертизы: характеристика предмета. – Самара: ООО «Офорт», 2004. – 120 с.
9. *Ардашкин А.П., Недугов Г.В., Недугова В.В.* Способ опознавания нелинейности регрессии на основе сравнения модулей коэффициентов линейной и ранговой корреляции // Актуальные проблемы науки в России: Материалы всероссийской научно-практической конференции: В 3 т. – Кузнецк: КИИУТ, 2005. – Вып. 3. – Т. 3. - С. 10-12.
10. *Бакулев С.Н.* О судебно-медицинском значении микроскопического исследования легких новорожденных: Дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 1944.
11. *Барботько А.А.* Патоморфология органов лимфоидной системы и плаценты у самопроизвольных выкидышей и новорожденных массой менее 1000 г: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 1992.
12. *Барботько А.А., Гуревич П.С., Милованов А.П.* Морфофункциональные особенности лимфоидной системы у плодов и новорожденных 23-28 нед гестации при внутриутробном инфицировании // Арх. пат. – 1993. – № 6. – С. 57-61.
13. *Баринов Е.Х., Буромский И.В.* Судебно-медицинская экспертиза анатомического препарата // Суд. – мед. эксперт. – 1992. - № 3. – С. 47.

14. *Барсегянц Л.О.* Судебно-медицинское исследование вещественных доказательств (кровь, выделения, волосы): Руководство для судебных медиков. – М.: Медицина, 1999. – С. 125-129.
15. *Белова И.В.* Судебно-медицинское установление живорожденности методом биохимического исследования концентрации липидов в плаценте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1970.
16. *Биркун А.А., Нестеров Е.Н., Кобозев Г.В.* Сурфактант легких. – Киев: Здоровье, 1981. – 158 с.
17. *Болезни вилочковой железы / Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев Г.А. и др.* – М.: Триада-Х, 1998. – 232 с.
18. *Бубнова Н.И.* Врожденные пороки развития легких // Клеточная биология легких в норме и при патологии: Руководство для врачей / Под ред. В. В. Ерохина, Л. К. Романовой. – М.: Медицина, 2000. – С. 290-298.
19. *Вахарловский В.Г., Громыко Ю.Л., Гусева М.Е., Овсянникова М.А.* Влияние амниотических перетяжек на формирование пороков развития у плода (обзор литературы) // Пробл. репродукции. – 1998. - № 5. – С. 13-15.
20. *Введение в клиническую морфологию плаценты человека / Степанов С. А., Исакова М. И., Миронов В. А. и др.* – Саратов: Саратовский университет, 1991. – 168 с.
21. *Воронцов И.М., Кельмансон И.А., Цинзерлинг А.В.* Синдром внезапной смерти грудных детей. – СПб.: Специальная литература, 1997. – 220 с.
22. *Герасимович А.И.* Болезни сердечно-сосудистой системы// Болезни плода, новорожденного и ребенка: Нозология, диагностика, патологическая анатомия: Справ. пособие / Черствой Е.Д., Кравцова Г.И., Лазюк Г.И. и др. / Под ред. Е.Д. Черствого, Г.И. Кравцовой. – Минск: Вышэйшая школа, 1996. – С. 243-270.
23. *Герсамия Г.К.* Судебно-медицинское установление жизнеспособности новорожденного (морфологические и морфометрические исследования легких, комплексный анализ с антропометрическими признаками незрелости): Дис. ... докт. мед. наук. – М., 1986.
24. *Глуховец Б.И., Дубов Ю.В., Соломатина Л.М., Максимова Е.О.* Определение срока внутриутробного развития плода по размерам его конечностей // Суд. – мед. эксперт. – 1986. - № 4. – С. 23-25.
25. *Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г.* Патоморфологическая диагностика ранних самопроизвольных выкидышей: Учебное пособие. – СПб.: Грааль, 1999. – 96 с.
26. *Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., Тарасов В.Н. и др.* Патоморфологические и гормональные критерии в диагностике причин самопроизвольных выкидышей // Арх. пат. – 2001. - № 5. - С. 31-36.

27. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. – СПб.: Грааль, 2002. – 448 с.
28. Глуховец Н.Г., Глуховец Б.И. Антропометрические показатели и масса органов плода при позднем прерывании беременности: Метод. пособие. - СПб.: Грааль, 1995.
29. Глуховец Н.Г. Патогенетические особенности поздних самопроизвольных выкидышей при восходящем инфицировании плодного пузыря: реакции последа // *Арх. пат.* - 2000. - № 2. - С. 33-37.
30. Глуховец Н.Г. Патоморфология органов поздних самопроизвольных выкидышей при восходящем инфицировании плодного пузыря // *Арх. пат.* – 2000. - № 4. - С. 41-45.
31. Горизонтов П.Д. Закономерности неспецифической реакции кроветворных органов на действие чрезвычайных раздражителей // *Арх. пат.* – 1973. - № 8. – С. 3-11.
32. Грибовская Е.В., Гуменюк Е.В., Балашов А.Т. Особенности региональных показателей фетометрии в Карелии: Тез. докл. 1-ого Международного конгресса специалистов ультразвуковой диагностики Европейского Севера России и стран Баренц-Евроарктического региона, Петрозаводск, 2000 // *Эхография.* – 2000. – Вып. 1. - № 3. – С. 350.
33. Гуляев В.А., Дубинин С.А., Андрейцева О.Н. и др. Артериальное кровоснабжение печени в аспекте ее трансплантации // *Анналы хирург. гепатол.* – 2001. - № 2. – С. 47-53.
34. Гусева О.И. Фето-фетальный трансфузионный синдром: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении // *Ультразвук. диагност. в акушерстве, гинекол. и педиатрии.* – 2000. - № 1. - С. 7-17.
35. Давыдовский И.В. Геронтология. – М.: Медицина, 1966. – 300 с.
36. Дгебуадзе М.А. Морфологическое исследование клубочков правой и левой почек в возрастном аспекте // *Морфология.* – 2001. - № 1. – С. 59-62.
37. Демидов В.Н., Розенфельд Б.Е. Гипотрофия плода и возможности ее ультразвуковой диагностики (обзор литературы) // *Пробл. репродукции.* – 1998. - № 4. – С. 11-18.
38. Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Старение: механизмы и пути преодоления. – М: Биоинформсервис, 1997. – 240 с.
39. Евсеенко Д.А., Цирельников Н.И. Роль плаценты в регуляции фетального эритропоэза // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 2001. - № 11. – С. 519-521.
40. Ерохин В.В., Романова Л.К. Сурфактантная система легких // *Клеточная биология легких в норме и при патологии: Руководство для врачей / Под ред. В. В. Ерохина, Л. К. Романовой.* - М.: Медицина, 2000. - С. 167-181.
41. Есипова И.К., Кауфман О.Я. Постнатальная перестройка малого круга кровообращения и ателектаз новорожденных. – Л.: Медицина, 1968. – 205 с.

42. *Жемкова З.П., Топчиева О.И.* Клинико-морфологическая диагностика недостаточности плаценты. – Л.: Медицина, 1973. – 182 с.
43. *Загорулько А.К., Биркун А.А., Новиков Н.Ю.* Сурфактантная система легких и заместительная сурфактантная терапия. – Симферополь: Крымский мед. институт, 1995. – 74 с.
44. *Зайченко А.А.* Определение длины плода по размерам переднего родничка // Суд. – мед. эксперт. – 1986. - № 4. – С. 29-30.
45. *Золотов М.А.* Причины детоубийств и условия, способствующие их совершению // Вопросы судебной медицины и права: Сборник научных трудов / Под ред. В.В. Сергеева, А.П. Ардашкина, В.В. Мудракова, А.А. Тарасова. – Самара: СамГМУ, 2001.- С. 115-119.
46. *Иванов В.П., Чурносоев М.И., Кириленко А.И.* Врожденные пороки развития, отрицательно влияющие на жизнеспособность детей Курской области: распространенность, структура, динамика // Арх. пат. – 1997. – № 2. – С. 46-48.
47. *Ивановская Т.Е., Кокишунова Л.Е.* Морфология лимфоидной системы в перинатальном периоде при антигеном воздействии // Арх. пат. – 1979. - № 10. – С. 15-21.
48. *Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н.* Патология тимуса у детей. – СПб.: СОТИС, 1996. – 271 с.
49. *Кауфман О.Я., Гусев С.А., Орехов О.О.* Кровеносная и лимфатическая системы легких // Клеточная биология легких в норме и при патологии: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. - М.: Медицина, 2000. - С. 181-209.
50. *Качина Н.Н., Кильдюшов Е.М.* Судебно-медицинская экспертиза (исследование) трупов плодов и новорожденных: Учебное пособие. – М.: ООО Фирма «Светотон ЛТД», 2003. – 124 с.
51. *Кильдюшов Е.М., Плаксин В.О., Ломовицкий М.С. и др.* К вопросу о зрелости новорожденного // Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской службы Российской Федерации - Материалы 5 Всероссийского съезда судебных медиков / Под ред. В.Н. Крюкова, А.А. Солохина, В.В. Томилина, Г.П. Джувалыкова, А.Ф. Кинле. - М.: ВОСМ, 2000. - С. 104-105.
52. *Кириллова И.А., Кравцова Г.И., Новикова И.В., Лазюк Г.И.* Патоморфологическая верификация пренатальных диагнозов пороков развития у плодов 2 триместра // Арх. пат. – 1992. - № 3. – С. 25-31.
53. *Кистинг М.Г., Могилянская Б.А., Прудникова В.В.* Влияние острой гипоксии на состав периферической крови новорожденных // Гипоксия плода и новорожденного (патогенез и диагностика) / Под. ред. М.А. Петрова-Маслакова, Н.Л. Гармашевой. – Л., 1964. – С. 57-63.

54. *Клейменова Н.В., Клембовский А.И.* Морфологические и патогенетические различия дыхательных расстройств у новорожденных детей в первые сутки жизни по данным состава трахеобронхиальных смывов // *Арх. пат.* – 1999. - № 4. – С. 31-36.
55. *Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А.* Перинатальная эндокринология: Руководство для врачей. – Л.: Медицина, 1986. – 312 с.
56. *Кравцова Г.И.* Перинатальная патология // *Болезни плода, новорожденного и ребенка: Нозология, диагностика, патологическая анатомия: Справ. пособие / Под ред. Е.Д. Черствого, Г.И. Кравцовой.* – Минск: Вышэйшая школа, 1996. – С. 62-99.
57. *Крюков В.Н., Кильдюшов Е.М.* К вопросу об экспертизе новорожденных // *Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской службы Российской Федерации - Материалы 5 Всероссийского съезда судебных медиков / Под ред. В.Н. Крюкова, А.А. Солохина, В.В. Томилина, Г.П. Джувалыкова, А.Ф. Кинле.* - М.: ВОСМ, 2000. - С. 92-94.
58. *Кузнецов Л.Е.* Судебно-медицинская экспертиза: Книга практического врача / Под ред. Г.Н. Назарова. – М., 2002. – С. 479-489.
59. *Лазюк Г.И., Лурье И.В., Черствой Е.Д.* Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. – М.: Медицина, 1983. – 204 с.
60. *Лачугин С.И.* Возрастные микроскопические особенности проксимальных и дистальных отделов плечевой кости плодов человека // *Актуальные вопросы судебной медицины: Труды кафедры судебной медицины 1 ЛМИ и ленинградских судебных медиков / Под ред. Я.С. Смусина.* – 1970. – Вып. 3. – С. 248-251.
61. *Лобан И.Е.* Понятия «новорожденность» и «детоубийство» в свете нового Уголовного Кодекса // *Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской службы Российской Федерации - Материалы 5 Всероссийского съезда судебных медиков / Под ред. В. Н. Крюкова, А. А. Солохина, В. В. Томилина, Г. П. Джувалыкова, А. Ф. Кинле.* - М.: ВОСМ, 2000. - С. 101-102.
62. *Макарова Е.Е., Ильичева И.А., Матвеевко М.Е., Егорова О.А.* Многоплодная беременность в современных условиях // *Материалы 2 Российского форума «Мать и дитя», Москва, 18-22 сент., 2000.* – М., 2000. – С. 87.
63. *Манукян Э.С.* Материалы к исследованию длинных трубчатых костей трупов плодов и новорожденных в судебно-медицинском отношении: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1972.
64. *Маршани З.М.* Материалы к установлению живорожденности и мертворожденности методом эмиссионного спектрального анализа и электрофореза на бумаге: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1968.

65. *Медведев М.В., Зайцева А.Ю.* Единственная артерия пуповины: пренатальная диагностика и перинатальные исходы // Ультразвук. диагност. в акушерстве, гинекол. и педиатрии. – 1999. – № 1. – С. 11-17.
66. *Милованов А.П.* Патология системы мать - плацента - плод: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1999. – 448 с.
67. *Милованов А.П.* Патолого-анатомический анализ причин материнских смертей. – М.: Медицина, 2003. – 76 с.
68. *Митяева Н.А.* К вопросу дифференциальной диагностики живо – и мертворожденности по гистологической картине легких. Сообщение 1 // Суд. – мед. эксперт. – 1969. - № 4. – С. 6-14.
69. *Могілевкина І.О.* Диференційований підхід до оцінки маси новонародженого // Перинатол. та педіатрія. – 2000. - № 3. – С. 20-23.
70. *Науменко В.Г., Митяева Н.А.* Гистологический и цитологический методы исследования в судебной медицине. – М.: Медицина, 1980. – 304 с.
71. *Недугов Г.В.* Судебно-медицинское значение гиалиновых мембран в легких новорожденных // Актуальные вопросы судебной и клинической медицины / Под ред. Н.В. Бастуева. – Ханты-Мансийск, 2004. – Вып. 7. – С. 68-73.
72. *Недугов Г.В.* Метод расчет доверительных границ для прогнозных оценок регрессионных уравнений при наличии гетероскедастичности // Актуальные проблемы науки в России: Материалы всероссийской научно-практической конференции: В 3 т. – Кузнецк: КИИУТ, 2005. – Вып. 3. – Т. 3. - С. 36-38.
73. *Недугов Г.В., Ардашкин А.П., Недугова В.В.* Установление гестационного возраста на основании морфометрического исследования кроветворной активности фетальной печени // Пробл. эксперт. в мед. – 2002. - № 4. – С. 7-11.
74. *Недугов Г.В., Ардашкин А.П.* Судебно-медицинское значение первичного ателектаза легких и синдрома дыхательного расстройства у новорожденных // Пробл. эксперт. в мед. – 2005. – Т. 5. - № 3. – С. 21-23.
75. *Неклюдов Ю.А.* Биологический возраст: судебно-медицинские аспекты // Суд. – мед. эксперт. – 1997. - № 2. – С. 10-13.
76. *Неклюдов Ю.А., Алексеев Ю.Д., Спиридонов А.В. и др.* Возможности определения возраста по мягким тканям человека (морфометрическое исследование) // Суд. – мед. эксперт. – 2001. - № 2. – С. 41-43.
77. *Осипов С.М., Толокольников А.В.* Состояние иммунной системы плодов и новорожденных при поздних токсикозах беременных // Арх. пат. – 1987. - № 12. – С. 52-58.
78. *Павловский О.М.* Биологический возраст человека. – М.: МГУ, 1987. – 270 с.

79. Пашина Г.А. Дифференциальная диагностика живо – и мертворожденности младенцев методом эмиссионного спектрального анализа // Суд. – мед. эксперт. – 1963. - № 4. – С. 30-32.
80. Пашина Г.А. Комплексное судебно-медицинское установление живорожденности (спектральное, электрофоретическое, морфологическое и гистологическое исследования): Дис. ... докт. мед. наук. – М., 1971.
81. Пашкова В.И., Резников Б.Д. Судебно-медицинское отождествление личности по костным останкам. – Саратов: Саратов. университет, 1978. – 320 с.
82. Персианинов Л.С., Демидов В.Н. Ультразвуковая диагностика в акушерстве: Атлас / АМН СССР. – М.: Медицина, 1982. – 336 с.
83. Пиголкин Ю.И., Гончарова Н.Н., Федулова М.В., Золотенкова Г.В. Значение принципов возрастной морфологии для судебной антропологии // Суд. – мед. эксперт. – 2003. - № 4. – С. 47-49.
84. Пиголкин Ю.И., Богомолова И.Н. Применение принципов доказательной медицины в качестве критериев полезности новых методов исследования в экспертной практике // Суд. – мед. эксперт. – 2004. - № 6. – С. 3-6.
85. Попов Г.А. Морфометрическая характеристика фиброзной капсулы печени на висцеральной поверхности: Тез. докл. 5 Конгресса Международной ассоциации морфологов, Москва, 3 февр., 2000 // Морфология. – 2000. - № 3. – С. 98.
86. Потапов М.И., Соловьева Н.А. Серологический метод определения принадлежности следов крови плодам и новорожденным // Суд. – мед. эксперт. – 1981. - № 1. – С. 40-42.
87. Поттер Э. Патологическая анатомия плодов, новорожденных и детей раннего возраста: Пер. с англ. - М.: Медицина, 1971. – 344 с.
88. Проценков М.Г. Установление продолжительности внутриутробной жизни новорожденных младенцев по неорганическому составу и уровню нуклеиновых кислот костного мозга // Суд. – мед. эксперт. – 1975. - № 2. – С. 33-35.
89. Резник Б.Я., Минков И.П., Кривенькая М.Н., Сирота С.Ф. Патологоанатомический анализ врожденных пороков развития у детей и их роль в танатогенезе // Арх. пат. – 1989. - № 3. – 55-57.
90. Романова Л.К. Пренатальный и постнатальный рост и развитие легких // Клеточная биология легких в норме и при патологии: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. - М.: Медицина, 2000. - С. 72-95.
91. Сафонов В.А., Экслер Н.Д., Пелевинов В.А. Становление функции дыхательной системы в онтогенезе // Биол. науки. – 1983. - № 12. – С. 4-22.
92. Сепсис новорожденных / Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г. и др. – М.: Медицина, 2004. – 48 с.

93. *Сердюков М.Г.* Судебная гинекология и судебное акушерство. - М.: Медицина, 1964. – 302 с.
94. *Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А.* Практическое акушерство: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1989. – С. 498-503.
95. *Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А.* Руководство по практическому акушерству. – М.: Медицинское информационное агентство, 1997. – 424 с.
96. *Смольянинов В.М., Ширинский П.П., Пашинян Г.А.* Судебно-медицинская диагностика живорожденности. – М.: Медицина, 1974. – 120 с.
97. *Сорокин А.П., Полянкин Н.Я., Федонюк Я.И.* Клиническая морфология селезенки. – М.: Медицина, 1989. – 160 с.
98. *Суркова Н.А.* О гиалиновых мембранах в легких мертворожденных // Арх. пат. – 1975. - № 6. – С. 78-81.
99. *Тератология человека: Руководство для врачей / Под ред. Г.И. Лазюка.* – 2-е изд. - М.: Медицина, 1991. - 480 с.
100. *Тимченко Г.П., Попов В.Л., Заславский Г.И., Бабаханян Р.В.* Судебно-медицинская экспертиза новорожденных: Лекция для студентов, врачей-интернов, клинических ординаторов и судебно-медицинских экспертов. – СПб., 1999. – 28 с.
101. *Титов С.А., Кутько В.Н.* Современные представления о механизмах старения // Физиология человека. – 1996. - № 2. – С. 118-123.
102. *Титченко Л.И., Пырсикова Ж.Ю.* Ультразвуковая диагностика патологии пуповины // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 2000. - № 2. – С. 24-29.
103. *Титченко Л.И., Пырсикова Ж.Ю.* Ультразвуковая диагностика патологии пуповины: тощая пуповина – критерий внутриутробного страдания плода // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 2000. - № 3. – С. 26-28.
104. *Туманов А.К.* Основы судебно-медицинской экспертизы вещественных доказательств. – М.: Медицина, 1975. – С. 241-247.
105. *Туманова Е.Л.* Патологическая анатомия раннего врожденного сифилиса // Арх. пат. – 2000. - № 1. – С. 29-33.
106. *Тупицына Л.С., Прокопьев Н.Я., Нигматуллина Д.Н.* Некоторые морфологические показатели физического развития новорожденных детей города Тюмени за последние 20 лет XX века // Вестн. Тюмен. гос. университета. – 2000. - № 3. – С. 154-159.
107. *Файнштейн Ф.Э.* Дизэритропоэтические анемии // Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. В 3 т. / Под общей редакцией Ф.И. Комарова. – М.: Медицина, 1996. – Т. 3: Болезни органов пищеварения и системы крови / Под ред. Ф.И. Комарова и А.И. Хазанова. – С. 492-494.

108. Федонюк Я.И., Мартынюк В.Ф., Довгань Е.М., Данильчук Р.Б. Капсула селезенки человека – как составляющая часть соединительнотканной стромы органа // Материалы юбилейной научной конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты современной морфологии», посвященной 100-летию кафедры нормальной анатомии СПб МГУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, 11-12 ноября, 1997. – СПб, 1997. – Т. 2. – С. 126-131.
109. Федорина Т.А., Недугов Г.В. Комплексный подход к оценке погрешностей, возникающих при использовании методов количественного анализа в гистологических исследованиях: Учебное пособие. – Самара: ООО «Содружество Плюс», ГОУВПО «СамГМУ», 2004. – 48 с.
110. Федотова Е.П., Шастина Г.В. Внутриутробный микоплазмоз у поздних выкидышей // Арх. пат. – 1994. - № 1. – С. 61-65.
111. Хитров М.В., Оханкин М.Б., Карпов А.Ю и др. Значение региональных нормативов фетометрии в диагностике задержки внутриутробного развития плода // Ультразвук. диагност. в акушерстве, гинекол. и педиатрии. – 1999. - № 4. - С. 295-297.
112. Хохлов В.В. Судебная медицина: Руководство. Изд-е 2-е перераб. и доп. - Смоленск, 2003. – С. 145.
113. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений: Практическое руководство. – СПб. Элби СПб, 2002. – 352 с.
114. Ципковский В.П. Учебно-методическое пособие по судебно-медицинскому исследованию плодов и трупов новорожденных детей. – Бердичев, 1962. – 72 с.
115. Черемных А.А. Особенности состояния капиллярного русла печени у плодов и живорожденных детей, погибших от внутриутробной или постнатальной асфиксии // Гипоксия плода и новорожденного (патогенез и диагностика) / Под. ред. М.А. Петрова-Маслакова, Н.Л. Гармашевой. – Л., 1964. – С. 69-76.
116. Черемных А.А. Некоторые морфологические особенности печени плодов и новорожденных детей, погибших в перинатальном периоде при явлениях внутриутробной или постнатальной асфиксии // Гипоксия плода и новорожденного (патогенез и диагностика) / Под. ред. М.А. Петрова-Маслакова, Н.Л. Гармашевой. – Л., 1964. – С. 83-89.
117. Черемных А.А. Некоторые механизмы патогенеза перинатальной асфиксии в эксперименте // Вопросы патологической анатомии: Сборник трудов кафедры патологической анатомии, посвященный памяти профессора П.В. Сиповского / Под. ред. О.К. Хмельницкого, Ю.А. Медведева, З.А. Власова. – Л., 1970. – С. 241-249.

118. *Черняев А.Л.* Ателектаз легких // Клеточная биология легких в норме и при патологии: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. - М.: Медицина, 2000. - С. 383-385.
119. *Шакуль В.А.* Диагностическое значение исследований пупочного кольца и сосудов новорожденных: Дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1958.
120. *Шевчук В.А.* Количественное содержание фетального гемоглобина крови как показатель степени доношенности плода // Вторая расширенная научно-практическая конференция судебных медиков Днепропетровской, Запорожской, Кировоградской областей. – Днепропетровск, 1980. – С. 37-38.
121. *Ширинский П.П.* Динамика морфологических изменений родовой опухоли в судебно-медицинском отношении (гистологическое исследование): Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1964.
122. *Шишкин Г.С., Соболева А.Д., Валицкая Р.И.* Развитие легких в эмбриональном и постнатальном периодах жизни // Легкое в норме / Под ред. И.К. Есиповой. – Новосибирск: Наука, 1975. – С. 151-174.
123. *Эсетов А.М., Эсетов М.А.* Опыт разработки региональных нормативных показателей фетометрии // Ультразвук. диагност. в акушерстве, гинекол. и педиатрии. – 1999. - № 3. – С. 182-185.
124. *Эсетов М.А.* Точность диагностики задержки внутриутробного развития плода как критерий оценки региональных нормативов фетометрии // Ультразвук. диагност. в акушерстве, гинекол. и педиатрии. – 2000. – № 3. - С. 194-200.
125. *Эсетов М.А.* Разработка региональных нормативов фетометрии: Тез. докл. 1 съезда врачей ультразвуковой диагностики Северного Кавказа, 2000 // Эхография. – 2000. - № 4. – С. 480.
126. *Этинген Л.Е.* Нормальная морфология человека старческого возраста. – М., 2003. – 256 с.
127. *Adamson I.Y.R.* Development of lung structure // The Lung: Scientific foundations / Ed by R.G. Crystal, J.B. West et al. – New York: Raven Press, 1991. – Vol. 1. - P. 663-670.
128. *Alonso O.T.* Que tablas de crecimiento fetal deben usarse al nacimiento? // An. esp. pediat. – 1997. – Vol. 47. – № 3. - P. 333.
129. *Bland R.D.* Fetal lung liquid and its removal near birth // The Lung: Scientific foundations / Ed by R.G. Crystal, J.B. West et al. – New York: Raven Press, 1991. – Vol. 2. - P. 1677-1685.
130. *Bouw G.M., Stolte L.A.M., Baak J.P.A., Oort J.* Quantitative morphology of the placenta. 1. Standardization of sampling // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1976. – Vol. 8. – P. 73-76.
131. *Boyden E.A.* Development and growth of the airways // Development of the lung / Ed by W.A. Hodson. - New York: Marc Dekker, 1977. - P. 3-36.

132. *Brown D.L., Benson D.V., Driscoll S.G., Daubilet P.M.* Twin-twin transfusion syndrome: sonographic findings // *Radiology*. - 1989. – Vol. 170. - P. 61-63.
133. *Bucher U.A., Reid I.M.* Development of the mucus-secreting elements in human lung // *Thorax*. – 1961. – Vol. 16. – P 219-225.
134. *Burri P.H.* Postnatal development and growth // *The Lung: Scientific foundations* / Ed by R.G. Crystal, J.B. West et al. – New York: Raven Press, 1991. – Vol. 1. - P. 677-687.
135. *Costa A.M.A., Pegado C.S., Porto L.C.* Quantification of the intrahepatic biliary tree during human fetal development // *Anat. Rec.* – 1998. – Vol. 251. – № 3. - P. 297-302.
136. *Duncan W.N.* Using cranial vault thickness to estimate age in fetal skeletons: Abstr. Podium and Poster Present.: 67 th Annu. Meet. Amer. Assoc. Phys. Anthropol., Salt Lake City, Utah, March 31 – Apr. 4, 1998 // *Amer. J. Phys. Anthropol.* – 1998. – Suppl. 26. - P. 78-79.
137. *Farrel P.M.* Overview of hyaline membrane disease // *Lung development: biological and clinical perspectives* / Ed by P.M. Farrel. – New York: Academic Press, 1982. – P. 23-46.
138. *Giulian G.G., Gilbert E.F., Moss R.L.* Elevated fetal hemoglobin levels in sudden infant death syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316, № 18. – P. 1122-1127.
139. *Glinianaia S.V., Pharoah P., Sturgiss S.N.* Comparative trends in cause-specific fetal and neonatal mortality in twin and singleton births in the North of England, 1982-1994 // *Brit. J. Obstet. and Gynaecol.* – 2000. – Vol. 107. – № 4. - P. 452-460.
140. *Gould S.J., Isaacson P.G.* Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) in human fetal and infant lung // *J. Pathol.* - 1993. - Vol. 169 - P. 229-234.
141. *Guihard-Costa A.M., Droulle P.* Standards de croissance foetale de la longueur du femur et de la longueur de pied. Interet pour la determination de l'age du foetus et la detection des anomalies de croissance // *Biom. hum. et antropol.* – 2000. – Vol. 18. - № 1-2. – P. 63-75.
142. *Harding R.* Fetal breathing movements // *The Lung: Scientific foundations* / Ed by R.G. Crystal, J.B. West et al. – New York: Raven Press, 1991. – Vol. 2. - P. 1655-1665.
143. *Hayflick L.* Theories of biological aging // *Exp. Gerontol.* - 1985. - № 20. – P. 145-159.
144. *Lehinque Y., Remontet L., Munoz F., Mamelle N.* Birth ponderal index reference curves in a large population // *Amer. J. Hum. Biol.* – 1998. – № 3. - P. 327-340.
145. *Naeye R.L.* Hypoxemia and the sudden infant death syndrome // *Science.* – 1974. – Vol. 186. – P. 837-838.

146. *Naeye R.L.* Brain stem and adrenal abnormalities in the sudden infant death syndrome // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1976. – Vol. 66, № 3. – P. 526-530.
147. *Naeye R.L., Whalen P., Ryser M., Fisher R.* Cardiac and other abnormalities in the sudden infant death syndrome // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1976. – Vol. 82, № 1. – P. 1-8.
148. *Neufeld L., Pelletier D.L., Haas J.D.* The timing of maternal weight gain during pregnancy and fetal growth // *Amer. J. Hum. Biol.* – 1999. – № 5. - P. 627-637.
149. *Neufeld L., Pelletier D.L., Haas J.D.* The timing hypothesis and body proportionality of the intra-uterine growth retarded infant // *Amer. J. Hum. Biol.* – 1999. – № 5. - P. 638-646.
150. *Pabst R.* Compartmentalization and kinetics of lymphoid cells in the lung // *Regional Immunology.* – 1990. – Vol. 3. - P. 62-71.
151. *Relier J.P.* Poumon foetal et maturation pulmonaire // *Rev. Pediatr.* – 1981. – Vol. 17. - № 8. –P 445-461.
152. *Scarpelli E.M., Mautone A.J.* The surfactant system and pulmonary mechanics // *Pulmonary surfactant / Ed by B. Robertson, L.M.G. van Golde, J.J. Betenbourg.* – Amsterdam: Elsvier, 1984. – P. 119-170.
153. *Stocker J.T., Medewell J.E., Drake R.M.* Congenital cystic adenomatoid malformations of the lung: classification and morphological spectrum // *Hum. Pathol.* – 1977. – Vol. 8. – P. 155.
154. *Thurlbeck W. M.* Respiratory System // *Developmental Pathology of the Embryo and Fetus.* - New York – London: Hagerstown, 1992. – P. 447-458.
155. *Valdes-Dapena M.A., Gillane M.M., Ross D., Catherman R.* Extramedullary hematopoiesis in the liver in sudden infant death syndrome // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1979. – Vol. 103. – P. 513-515.
156. *Vangeenderhuysen C., Nono M.* Courbes de biometrie echographique foetale au Niger // *Med. trop.* – 1998. – Vol. 58. – № 4. - P. 381-384.
157. *Wigglesworth J.S., Desai R., Guerrin P.* Fetal lung hypoplasia: biochemical and structural variations and possible significance // *Arch. Dis. Child.* – 1981. – Vol. 56. – P. 605.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ЭКСПЕРТНО-ПРАВОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И АЛГОРИТМ РЕШЕНИЯ ВОПРОСОВ ПРИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ЭКСПЕРТИЗАХ ТРУПОВ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ	5
1.1 Понятие новорожденности	6
1.2. Гестационный возраст плодов и новорожденных	8
1.3. Критерии установления живорождения и мертворождения	10
1.4 Жизнеспособность новорожденного	12
1.5. Доношенность (количественная характеристика) и зрелость (качественные критерии).....	14
1.6. Алгоритм решения вопросов при судебно-медицинских экспертизах трупов плодов и новорожденных	16
ГЛАВА 2. СУДЕБНО-ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЖИВОРОЖДЕННОСТИ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ	18
2.1. Определение живорожденности с помощью гистологического исследования легких	18
2.1.1. Морфология легких в пренатальном и постнатальном периодах развития	19
2.1.2. Дифференциальная диагностика живорожденности и мертворожденности	28
2.2. Возможности установления живорожденности при гистологическом исследовании печени	50 56
2.3. Судебно-гистологическая диагностика жизнеспособности	
ГЛАВА 3. СУДЕБНО-ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ	59
3.1. Патогенетические проблемы определения гестационного возраста	69
3.2. Определение гестационного возраста с помощью методов количественной гистологии	102

.....	
ГЛАВА 4. СУДЕБНО-ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ	102
4.1. Установление продолжительности внеутробной жизни по изменениям пупочного кольца и пупочных артерий	105
.....	107
4.2. Определение продолжительности внеутробной жизни по изменениям родовой опухоли	107
.....	
4.3. Определение продолжительности внеутробной жизни недоношенных новорожденных	115
4.3.1. Значение патологии легких при судебно-медицинском установлении продолжительности внеутробной жизни недоношенных новорожденных	123
.....	126
.....	132
4.3.2. Определение продолжительности внеутробной жизни недоношенных новорожденных с помощью гистометрического исследования печени	144
.....	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	
ПРИЛОЖЕНИЯ	
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	
СОДЕРЖАНИЕ	