



**Б  
О  
В**

БИБЛИОТЕКА

ПРАКТИЧЕСКОГО

ВРАЧА

**В.М. СИДЕЛЬНИКОВА**

# **НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ**



• МЕДИЦИНА •

**БИБЛИОТЕКА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА**  
**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АКУШЕРСТВА**  
**И ГИНЕКОЛОГИИ**

---

**В. М. СИДЕЛЬНИКОВА**

**НЕВЫНАШИВАНИЕ**  
**БЕРЕМЕННОСТИ**



**МОСКВА «МЕДИЦИНА» 1986**

ББК 57.1

С34

УДК 618.39-021.3

Рецензент *Н. Г. Кошелева*, докт. мед. наук, руководитель отделения физиологии и патологии беременности Ленинградского института акушерства и гинекологии АМН СССР.

**Сидельникова В. М.**

С34 Невынашивание беременности. — М.: Медицина, 1986. — 176 с., ил. — (Б-ка практ. врач. Актуальные вопр. акушерства и гинекологии).

50 к. 125 000 экз.

В книге освещены вопросы этиологии и патогенеза невынашивания беременности, методы диагностики и основные пути терапии и профилактики прерывания беременности. Подробно описана система обследования и лечения женщин с невынашиванием в анамнезе вне беременности. Представлены рекомендации по диагностике угрозы прерывания во время беременности и основные методы патогенетической терапии в I и II триместрах беременности. Особое внимание уделено проблеме преждевременных родов, в частности вопросам патогенеза преждевременного развития родовой деятельности, особенностям гормональных взаимоотношений при преждевременных родах, принципам лечения угрожающих преждевременных родов с использованием фармакологического токолиза и немедикаментозных методов терапии. Даны рекомендации по тактике ведения преждевременных родов при преждевременном излитии вод. Описаны современные методы оценки степени зрелости новорожденного.

Книга предназначена для акушеров-гинекологов.

С  $\frac{4123000000-183}{039(01)-86}$  233—86

ББК 57.1

© Издательство «Медицина», Москва, 1986

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности. Несмотря на большую значимость этого раздела акушерства, в последние годы книги для практического врача на эту тему не издавались.

В связи с появлением новых диагностических возможностей (радиоиммунные методы гормональных исследований, ультразвуковое сканирование, новые методы иммунологических и иммунохимических исследований и др.), внедрением в клиническую практику большого арсенала новых медикаментозных средств и разработкой новых методов немедикаментозного лечения при угрозе прерывания беременности на всех ее этапах возникла необходимость обобщить эти данные для более целенаправленного использования новых возможностей в акушерской практике.

Проблемы невынашивания беременности нельзя решить только в процессе беременности. Для того чтобы лечение по сохранению беременности было эффективным, необходимо знать причины и более глубоко понимать патогенез тех нарушений, которые ведут к прерыванию беременности. Это можно выяснить только при тщательном обследовании вне беременности, проводимом с целью выбора метода реабилитационной терапии и подготовки к беременности. Только такой подход, индивидуальный в каждом наблюдении, может обеспечить успешное течение беременности в дальнейшем. В связи с этим большая часть книги посвящена вопросам этиологии невынашивания беременности, а также системе обследования и принципам лечения вне беременности женщин с этой патологией.

В книге рассмотрены также основные принципы гормональных взаимоотношений в системе мать—плацента—плод и принципы гормональной терапии при угрозе прерывания беременности, обусловленной нейроэндокрин-

ными нарушениями в организме женщины. Даны подробные рекомендации по диагностике и лечению при истмико-цервикальной недостаточности. Особое внимание уделено методам немедикаментозного лечения при угрозе прерывания беременности, которые должны получить в акушерстве более широкое распространение, чем в настоящее время. Специальная глава посвящена проблеме преждевременных родов, новым методам терапии, некоторым вопросам ведения преждевременных родов и оценке состояния недоношенного ребенка.

Представлены данные литературы последних лет, собственные наблюдения автора, результаты работы коллектива отделения терапии и профилактики невынашивания беременности и ряда лабораторий Всесоюзного научно-исследовательского центра охраны здоровья матери и ребенка Министерства здравоохранения СССР по этой проблеме за последние 5 лет. Автор приносит глубокую благодарность этим коллективам за постоянную помощь в работе.

Автор надеется, что настоящая монография будет полезна врачам акушерам-гинекологам в их практической работе и с благодарностью примет все замечания.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема невынашивания беременности является актуальной в современном акушерстве. Частота этой патологии колеблется от 10 до 20—25% к числу беременностей.

Угроза прерывания является наиболее частым осложнением течения беременности, а недонашивание — одна из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. На долю недоношенных детей приходится до 50% случаев мертворождений, 60—70% — ранней неонатальной и 65—75% — детской смертности; недоношенные дети рождаются мертвыми в 8—13 раз чаще по сравнению с доношенными, в 20—30 раз чаще умирают на 1-й неделе жизни. Перинатальная смертность при преждевременных родах в 33 раза выше, чем при родах в срок [ВОЗ, 1973]. Невынашивание беременности неблагоприятно сказывается на репродуктивной функции женщин и на полноценности потомства.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние годы в решении этой проблемы, организационные мероприятия по совершенствованию специализированной поэтапной помощи женщинам с невынашиванием явно недостаточны.

Во многих странах показатель частоты преждевременных родов стабилизировался и колеблется в пределах от 4—5% до 12%. Частота самопроизвольных выкидышей учитывается неудовлетворительно. По-видимому, она несколько выше, так как в соответствии со статистическими картами и самопроизвольные выкидыши и медицинские абортс учитываются совместно. Кроме того, субклинические формы невынашивания при сроке беременности 2—4 нед, которые могут быть диагностированы только с помощью специальных методов исследования, не учитываются и нередко расцениваются как «дисфункция яичников». С этим, видимо, связан статистический разброс частоты невынашивания по данным разных авторов.

Следует различать невынашивание и недонашивание беременности. Под невынашиванием понимают самопроизвольное прерывание беременности в различные сроки от зачатия до 37 нед, считая с 1-го дня последней менструации, под недонашиванием — самопроизвольное прерывание беременности в сроки от 28 до 37 нед (менее 259 дней). Привычным невынашиванием называют прерывание беременности подряд 2 раза и более.

Самопроизвольный выкидыш отделяют от преждевременных родов 28 нед беременности. Это имеет немаловажное значение, прежде всего с практической точки зрения, поскольку дети, рожденные после 28 нед, в большинстве случаев обладают способностью к внеутробному существованию, а процесс рождения ребенка по характеру приближается к своевременным родам. Чем ближе к физиологическому концу беременности совершаются преждевременные роды, тем более жизнеспособен недоношенный ребенок, масса тела недоношенных детей колеблется от 1000 до 2500 г, рост — от 35 до 45 см.

## ЭТИОЛОГИЯ

### НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Этиология невынашивания чрезвычайно разнообразна и зависит от многих факторов.

В настоящее время нет исчерпывающей классификации причин невынашивания беременности. По-видимому, это обусловлено тем, что трудно свести в единую систему все многообразие причин, ведущих к прерыванию беременности. Самопроизвольный выкидыш часто является следствием не одной, а нескольких причин, действующих одновременно или последовательно.

В нашей стране наиболее широкое распространение получила классификация С. М. Беккера (1975), в которой причины невынашивания разделены на 8 групп: 1) инфекционные заболевания матери; 2) осложнения, связанные с беременностью; 3) травматические повреждения; 4) изосерологическая несовместимость крови матери и плода; 5) аномалии развития женской половой сферы; 6) нейроэндокринная патология; 7) различные неинфекционные заболевания матери; 8) хромосомные аномалии.

Как и любая другая, эта классификация причин невынашивания не является исчерпывающей, ибо не учтены многие факторы. Кроме того, для практической работы очень важно знать причины прерывания беременности в зависимости от срока прерывания, так как этиология и патогенез прерывания в I триместре отличаются от таковых во II и III триместрах. Деление причин невынашивания на факторы, зависящие от матери, от плодного яйца и от сочетания их, также в значительной степени условно, поскольку внутриутробное развитие плодного яйца зависит от организма матери.

Выяснение причин невынашивания является чрезвычайно важным с практической точки зрения. Зная причины и понимая патогенез прерывания беременности, можно более успешно проводить патогенетическое лечение; в противном случае оно становится симптоматическим и часто неэффективным.

Факторы, которые ведут к невынашиванию беременности, можно условно разделить на социально-биологические и медицинские.

### **СОЦИАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

В развитии невынашивания беременности социально-биологические факторы имеют существенное значение. Многие исследователи связывают невынашивание с местом жительства. Частота невынашивания беременности у жительниц северных и отдаленных районов выше, чем в Европейской части СССР. Частота невынашивания беременности в этих районах составляет до 18%. Особенно высок этот показатель у приезжих женщин, не адаптированных к экстремальным условиям севера. У женщин, проживающих в этих районах менее 3 лет, преждевременные роды и выкидыши наблюдаются в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза чаще, чем у местных жительниц и проживающих в этих районах более 3 лет. Частота невынашивания объясняется не только сложностью процессов адаптации к новым, более тяжелым климатическим условиям, но также трудностями оказания специализированной помощи в отдаленных районах.

Отмечена сезонная вариабельность преждевременного прерывания беременности. В осенние и весенние месяцы частота этого осложнения увеличивается.

В промышленных городах и крупных населенных пунктах частота невынашивания беременности статистически выше, чем в мелких населенных пунктах.

Условия труда оказывают определенное влияние на течение беременности. При изучении воздействия производственных факторов установлена прямая зависимость преждевременного прерывания беременности от профессии матери, характера труда, от наличия профессиональных вредностей, даже при условии облегченного труда во время беременности. По-видимому, воздействие вредных условий труда (химические вредности, вибрация, радиация и др.) значительно нарушает репродуктивную функцию и в дальнейшем может привести к невынашиванию беременности.

Преждевременные роды чаще встречаются у женщин, занятых физическим трудом, у молодых женщин, сочетающих работу с учебой. Привычное невынашивание чаще наблюдается у женщин интеллектуального труда.

Среди женщин, работающих более 42 ч в неделю в I триместре беременности, частота преждевременных родов составляет 8,5%, в то время как среди женщин, работающих менее 42 ч в неделю, — 4,5%. Среди женщин, пользующихся несколькими видами транспорта по пути на работу, преждевременные роды наблюдаются у 22%, при меньшей нагрузке — у 6,3%. У женщин, работающих преимущественно стоя, частота преждевременных родов составляет 6,3%, при сидячей работе — 4,3%.

Из факторов, влияющих на уровень невынашивания, следует отметить возраст матери и паритет. Контингент с невынашиванием беременности в основном молодой, но старше, чем среди женщин, родивших в срок, и составляет в среднем  $29,8 \pm 0,8$  года против  $25,7 \pm 0,1$  года. Относительно низкие показатели преждевременных родов наблюдаются у женщин в возрасте 20—24 и 25—29 лет (соответственно 7,1 и 7,4%). Невынашивание беременности выше у женщин моложе 20 лет и старше 35 лет: у тех и у других оно достигает 15,6%. Относительно влияния паритета на невынашивание беременности имеются разноречивые данные. По выборочным данным О. Г. Фроловой (1980) в Москве наиболее низкий уровень преждевременных родов отмечен при первых родах (7,5%). С увеличением числа родов частота преждевременных родов увеличивается: при вторых — 8,4%, при третьих и последующих — 9,2%. Другие авторы [Bak-keteig S. et. al., 1980] отмечают тенденцию к уменьшению числа преждевременных родов с ростом паритета, полагая, что большее значение имеет не паритет, а интервал между родами (чем он короче, тем чаще возникают осложнения). Оптимальный интервал между родами 2 года.

Определенный уклад в семье, объем домашней работы, характер отношений между супругами оказывают существенное влияние на течение и исход беременности. Среди преждевременно родивших значительное число составляют женщины в незарегистрированном браке, а также те, у которых не решены жилищные проблемы или в процессе беременности возникали стрессовые ситуации. Установлена зависимость невынашивания от массы тела матери и ее питания в течение беременности. Недостаток в пище белков и витаминов ведет к осложнениям течения беременности.

Существенное влияние на течение беременности ока-

зывают вредные привычки, особенно курение, причем не только курение самой женщины, но и так называемое «пассивное курение», когда беременная находится в атмосфере сигаретного дыма.

Таким образом, принимая во внимание существенное влияние на течение беременности социальных факторов, при диспансерном наблюдении за беременными женщинами следует учитывать не только состояние здоровья, но также их социально-гигиенические характеристики и психологические ситуации.

### **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

В связи с развитием методов генетических исследований появились значительные возможности для расширения представлений о генезе самопроизвольного прерывания беременности.

Потеря гамет начинается с момента овуляции. По данным P. S. Weathersbee (1980), может быть оплодотворено  $90 \pm 5\%$  яйцеклеток, но 10—15% таких яйцеклеток не может имплантироваться. Репродуктивные потери зависят от наличия предрасполагающих генетических факторов у одного или обоих родителей.

На ранних стадиях развития беременности самопроизвольный выкидыш рассматривается как приспособление, выработанное в процессе эволюции, в результате чего рождение детей с уродствами представляет собой относительно редкое явление. Согласно данным В. И. Алипова и Г. Д. Головачева (1983), суммарные репродуктивные потери у человека составляют примерно 50% по отношению к числу зачатий, причем доминирующее значение в генезе потерь принадлежит хромосомным и геномным мутациям. При высоком исходном уровне образования хромосомно-аномальных зародышей происходит естественный отбор, направленный на устранение носителей хромосомных мутаций. У человека более 95% мутаций элиминируется внутриутробно и лишь небольшая часть эмбрионов и плодов с aberrациями хромосом доживает до перинатального периода. Хромосомная патология человека зависит не только от интенсивности мутационного процесса, но и от эффективности отбора. С возрастом отбор ослабевает, поэтому при более старшем возрасте родителей чаще встречаются аномалии развития плода [Алипов В. И., Головачев Г. Д., 1983].

Цитогенетическое исследование абортусов в ранние сроки беременности показало, что эмбрионы с хромосомными аномалиями составляют от 52 до 73% [Boye J. et al., 1975]. В большинстве случаев эти изменения появляются вследствие мутации *de novo* в половых клетках родителей с нормальным хромосомным набором, в результате нарушения мейоза или в клетках зародышевого пути как следствие нарушения митоза. Летальный эффект мутации, возникшей после имплантации яйцеклетки, приводит к прекращению развития эмбриона или плода, результатом чего является самопроизвольный выкидыш. Около 30% зигот погибает в связи с летальным действием мутации [Кулиев А. М., 1975]. Нарушения мейоза могут быть обусловлены многими причинами, влияющими на кариотип плода: инфекцией, облучением, химическими вредностями, лекарственными средствами, нарушением гормонального баланса, старением гамет, дефектностью по генам, контролирующим мейоз и митоз, и др. У больных этой группы причины прерывания беременности часто не ясны и могут быть установлены только при цитогенетическом исследовании абортуса.

Наиболее частые хромосомные нарушения — трисомия, моносомия, триплоидия, тетраплоидия. Триплоидия и тетраплоидия являются грубыми хромосомными нарушениями, и развитие эмбриона прекращается в более ранние сроки беременности, чем при наличии трисомического плода.

Вместе с тем при хромосомных причинах привычных выкидышей чаще, чем среди спорадических спонтанных абортусов, определяются такие формы хромосомных перестроек, которые не возникают *de novo*, а наследуются от одного из родителей, т. е. могут быть детерминированы генетическими нарушениями. Носители аберрантных хромосом (гетерозиготы по транслокации, инверсии, мозаики) фенотипически нормальны, но у них отмечено снижение репродуктивной способности. Для их выявления требуется цитогенетическое исследование.

У женщины с привычным невынашиванием значительные структурные аномалии кариотипа встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции, и составляют 2,4% [Trochet-Royer C. et al., 1981]. Наиболее распространенным видом хромосомной аберрации являются транслокации — структурные изменения хромосом, в ходе которых хромосомный сегмент включается в другое место той же самой хромосомы или переносится в другую хро-

мосому либо происходит обмен сегментами между гомологичными и негомологичными хромосомами (сбалансированная транслокация). Частота транслокаций у супругов с нарушениями репродуктивной функции составляет 2—10%, т. е. значительно выше, чем в общей популяции (0,2%) [Кулаженко В. П. и др., 1977]. Сбалансированные транслокации могут передаваться из поколения в поколение фенотипически нормальными носителями, способствуя возникновению спонтанных абортов или рождению детей с аномалиями развития.

Помимо транслокаций, у супружеских пар с привычным невынашиванием обнаруживают и другой вид аномалии хромосом — инверсии [Boue J. et. al., 1975]. Инверсия — это внутривнутрихромосомная структурная перестройка, сопровождающаяся перевертыванием хромосомного или хроматидного сегмента на 180°. Наиболее широко описаны инверсии хромосомы 9. Общепринятой точки зрения на значение инверсий в прерывании беременности нет. Некоторые исследователи рассматривают это как вариант нормы.

У супружеских пар с нарушением репродуктивной системы обнаруживают нарушения кариотипа, получившего название «мозаицизм», или «малые» изменения морфологии хромосом, или даже «хромосомные варианты». В настоящее время их объединяют понятием «полиморфизм». К подобным вариантам хромосом относят короткие плечи акроцентрических хромосом, вторичные перетяжки на хромосомах 1, 9, 16, спутничные районы S и спутничные нити h акроцентрических хромосом, размеры Y-хромосомы.

Единого мнения о значении полиморфизма хромосом в невынашивании нет, однако более детальное обследование лиц с «хромосомными вариантами» показало, что частота невынашивания, мертворождения и рождения детей с аномалиями развития у них намного выше, чем в популяции. Передаваясь от фенотипически нормальных, генетически сбалансированных носителей, хромосомные варианты относительно не часто, но неизбежно приводят к образованию хромосомных перестроек в их гаметогенезе, следствием чего являются генетический дисбаланс у эмбриона и повышение риска возникновения аномального потомства. Малые хромосомные варианты следует рассматривать как хромосомный груз, который может быть ответственным за невынашивание беременности.

Н. А. Каретникова (1980) показала, что у супругов с привычным невынашиванием частота хромосомных вариантов в среднем составляет 21,7%, т. е. значительно выше, чем в популяции. Не обязательно, чтобы аномалии фенотипа всегда включали грубые анатомические нарушения. Наличие С-вариантов гетерохроматина у родителей способствует повышению риска возникновения хромосомных перестроек, в связи с чем возрастает частота репродуктивных нарушений и аномалий развития. Приведенные данные дают основание для чрезвычайно важных в практическом плане выводов.

При угрозе прерывания беременности на очень ранних стадиях (2—4 нед) терапию по сохранению ее проводить нецелесообразно, так как не исключена возможность грубых нарушений у этого эмбриона. По данным многих исследователей, не следует сохранять беременность и в том случае, если ей предшествовал выкидыш, причина которого осталась неясной. Наличие в семье ребенка с болезнью Дауна, олигофренией, лицевой дисплазией, уродство плода или мертворождение с уродством могут указывать на возможную хромосомную причину невынашивания. Подобную беременность при угрозе прерывания сохранять не следует, а если она пролонгирует, необходима пренатальная диагностика для исключения хромосомопатии у плода.

### **ЭНДОКРИННЫЕ ПРИЧИНЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

В этиологии самопроизвольного прерывания беременности в I триместре большую роль играют гормональные нарушения в организме матери. Наиболее частыми из них являются гипофункция яичников и гиперандрогения различного генеза. Следует отметить, что при выраженной гипофункции яичников и при тяжелых проявлениях гиперандрогении (надпочечникового и яичникового генеза), как правило, наблюдается бесплодие. Для невынашивания беременности характерны стертые формы гормональных нарушений, выявляющиеся при нагрузочных пробах и в связи с повышенными гормональными нагрузками.

Анализ особенностей менструальной функции у женщин с невынашиванием беременности показал, что у большинства из них развивается гипофункция яичников, характеризующаяся неполноценной II фазой мен-

струального цикла и чередованием овуляторных и ановуляторных циклов.

По данным J. Botella-Llusiá (1973), недостаточность желтого тела не играет большой роли в прерывании беременности. Многочисленными экспериментальными и клиническими наблюдениями было показано, что удаление желтого тела не всегда приводит к прерыванию беременности. Это связано с тем, что при беременности желтое тело не является единственным источником прогестерона. Последний продуцируется также в надпочечниках и в хорионе, а в дальнейшем в плаценте. Механизм прерывания беременности при неполноценной II фазе менструального цикла связан не с недостатком прогестерона, а с теми изменениями, которые происходят в эндометрии в результате нарушения процессов секреторной трансформации, обусловленной недостаточностью продукции прогестерона. В эндометрии наблюдаются недоразвитие желез, стромы, сосудов, недостаточное накопление гликогена и других веществ, необходимых для нормального развития плодного яйца. Эти изменения создают неблагоприятные условия для адекватного развития трофобласта и питания зародыша, что обуславливает прерывание беременности в I триместре либо развитие фетоплацентарной недостаточности при прогрессировании беременности.

Механизм развития неполноценности II фазы цикла может быть связан с неполноценным лютеотрофическим (недостаток пролактина — ЛТГ) и лютеотропным (недостаток лютеинизирующего гормона) действием гормонов гипофиза и может быть обусловлен патологическими процессами, ведущими к нарушениям в процессе образования желтого тела (лютеинизация фолликула, геморрагическое желтое тело и др.), либо нарушениями процесса стероидогенеза [Botella-Llusiá J., 1973].

В практике акушерства диагноз гипофункции яичников устанавливается, как правило, на основании тестов функциональной диагностики. При этом у женщин с привычным невынашиванием любого генеза наиболее часто отмечают неполноценную II фазу менструального цикла, чередование ановуляторных и овуляторных циклов.

Однако тесты функциональной диагностики не всегда отражают гормональный баланс в организме. Нельзя ставить диагноз только на основании тестов функциональной диагностики без гормональных исследований в I—II фазах цикла.

До середины 60-х годов имелись только общие представления о механизме действия стероидных гормонов. Существовала теория о так называемом пермиссивном действии стероидных гормонов, заключающемся в повышении проницаемости клеточных мембран и стимуляции обменных процессов. Высказывались предположения о том, что действие стероидных гормонов реализуется посредством стимуляции образования других биологически активных веществ. Однако лишь в последние годы были обнаружены и охарактеризованы специфические рецепторные системы, чувствительные к гормонам: эстрогенам, прогестинам, глюкокортикоидам, андрогенам. Это высокомолекулярные белковые молекулы, локализованные в цитоплазме клеток органов-мишеней. Механизм действия гормона схематически можно представить следующим образом. Попавший в русло гормон комплексируется с плазменными белками и в таком виде переносится к органам-мишеням. Гормон проникает в цитоплазму клетки, где связывается со специфическими белками-рецепторами. Комплекс гормон—рецептор активируется, что сопровождается определенными изменениями структуры рецепторного белка. Активированный комплекс проникает в ядро клетки, где взаимодействует с хроматиновыми структурами, т. е. с генетическим аппаратом клетки. В результате этого происходят активация синтеза различных видов РНК и усиление синтеза специфических белковых компонентов клетки. Меняются структура и функциональная активность клеток органа-мишени, что приводит к появлению специфического ответа органа на воздействие гормона.

При нарушении рецепторного звена органа—мишени ответ организма на нормальный уровень гормона недостаточен и клинически можно отметить проявление гипофункции.

Проведенные нами исследования у больных с клиническими проявлениями гипофункции и с гипоплазией матки показали, что у ряда женщин в крови в динамике менструального цикла уровень стероидных гормонов был в пределах нормы. Это позволило установить наличие двухфазного менструального цикла. Содержание эстрадиола в плазме крови также было нормальным. Однако отмечалось несоответствие между уровнем эстрадиола и величинами кариопикнотического индекса, в связи с чем возникло предположение о неадекватной тканевой реакции на действие гормона.

Продукция прогестерона также соответствовала нормальным величинам, т. е. содержание прогестерона во II фазе цикла свидетельствовало о полноценной стероидогенной активности желтого тела 31,8—79,5 нмоль/л (10—25 нг/мл).

При изучении у этих пациенток функционального состояния эндометрия было обнаружено, что содержание суммарного эстрадиола в цитозоле и в ядрах клеток эндометрия значительно снижено при нормальном содержании его в плазме крови, а число цитоплазматических и ядерных рецепторов достоверно уменьшено.

При обследовании женщин с привычным невынашиванием поздних сроков беременности нами установлено, что в пролиферативной фазе цикла изменения рецепции половых гормонов по сравнению с таковой у практически здоровых женщин незначительны. Изменения заключались в увеличении содержания ядерных рецепторов эстрогенов в 2 раза ( $p < 0,05$ ) и ядерных рецепторов прогестерона в 3 раза ( $p < 0,05$ ). Однако в секреторной фазе цикла выявлены значительные различия в рецепции половых гормонов между здоровыми и больными женщинами. При невынашивании беременности в анамнезе уровень цитоплазматических, ядерных и суммарных рецепторов эстрогенов повышался. При этом содержание ядерных рецепторов возрастало в значительно большей степени, чем цитоплазматических ( $p < 0,05$ ). Наибольшие изменения в секреторной фазе цикла у женщин с невынашиванием отмечены в содержании ядерных рецепторов прогестерона, которое увеличивалось в 3 раза. Уровни цитоплазматических и общих рецепторов прогестерона менялись незначительно. Изменение содержания рецепторов обоих половых гормонов сопровождалось увеличением соотношения рецепторов РЭ/РП в пользу рецепторов эстрогенов по сравнению со здоровыми женщинами.

Таким образом, у ряда больных с невынашиванием при достаточной продукции половых гормонов может сохраняться морфологическая отсталость и неполноценность одного из важных звеньев репродуктивной системы — матки. Для биологического действия гормонов на ткани важен не только уровень стероидов в организме, но и сохранение всех возможных путей реализации гормонального эффекта.

Проведенные исследования показали необходимость дифференцированного подхода к терапии у женщин с

гормональными нарушениями. При истинной гипофункции яичников, т. е. при снижении гормональной продукции, лечение должно быть направлено на улучшение функции яичников, а при нарушении рецепторного звена в эндометрии — на стимуляцию рецепции, повышение чувствительности рецепторов к гормональным препаратам, либо нормализацию нарушенных соотношений рецепторов эндометрия.

### **Гиперандрогения надпочечникового генеза**

Из всех видов гиперандрогении надпочечникового генеза наиболее частой причиной невынашивания являются стертые формы аденогенитального синдрома. Полная форма его чаще ведет к бесплодию. Развитие аденогенитального синдрома связано с гиперплазией ретикулярной (сетчатой) зоны коры надпочечников. В результате гиперплазии происходят нарушения в энзиматической системе коры надпочечников, что ведет к избыточной продукции андрогенов. Существует несколько вариантов аденогенитального синдрома в зависимости от места поражения энзимной системы коры надпочечников.

В норме синтез гормонов в надпочечниках происходит следующим образом [Botelta-Llusia J., 1973]. АКТГ стимулирует превращение холестерина в прегненолон → прогестерон → 17-гидроксипрогестерон → кортизол. Кортизол тормозит продукцию АКТГ. Таким образом, осуществляется процесс саморегуляции продукции.

При недостатке фермента 21-гидроксилазы нарушается трансформация 17-гидроксипрогестерона в кортизол, вследствие чего накапливаются предшественники кортизола, увеличивается синтез андрогенов, что способствует вирилизации (схема 1).

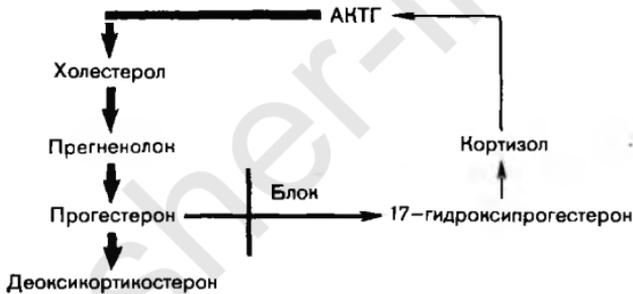
При нарушении ферментативной активности 11 $\beta$ -гидроксилазы накапливается деоксикортикостерон. В результате этого нарушения синтеза минералокортикоидов развивается вариант аденогенитального синдрома, сопровождающийся гипертензией и задержкой солей (схема 2).

При недостатке ферментной системы 3 $\beta$ -гидрокси-гидрогеназы развивается третий вариант аденогенитального синдрома: Фермент 3 $\beta$ -оaldeгидрогеназа превращает прегненолон в прогестерон. В случае недостаточности этого фермента также нарушается продукция кортизола,

Схема 1



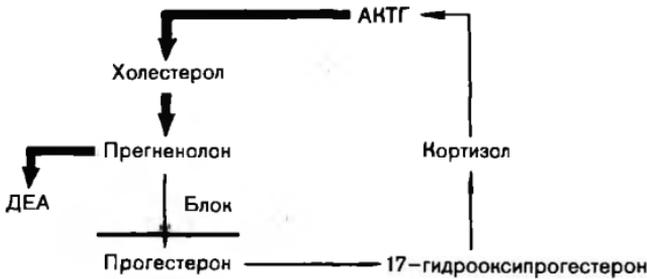
Схема 2



а избыток прегненолона подвергается превращению в дегидроэпиандростерон (схема 3).

По данным J. Botella-Lluciá (1973), эта форма адреногенитального синдрома наблюдается в основном при опухоли коры надпочечника. Чаще всего опухоль поражает один надпочечник, поэтому продукция кортизола и АКТГ поддерживается в состоянии баланса.

В случае развития гиперплазии сетчатой зоны коры надпочечника или образования в ней опухоли, которая ведет к атрофии других слоев надпочечника адреногенитальный синдром может сочетаться с болезнью Аддисона. При гиперплазии сетчатой и пучковой зон коры надпочечника развиваются адреногенитальный синдром и синдром Кушинга. Однако такие тяжелые поражения коры надпочечника для невынашивания беременности не-



характерны. Этиология гиперплазии коры надпочечника неясна. При этом заболевании отмечается повышенный уровень ЛГ. Иногда заболевание носит семейный характер.

Механизм прерывания беременности при этой патологии обусловлен, по-видимому, нарушением процессов метаболизма гормонов, наличием ановуляции и неполноценной II фазы менструального цикла, которая служит клиническим проявлением стертой формы адреногенитального синдрома. При выраженной форме заболевания наблюдаются аменорея и бесплодие.

Стертые формы синдрома Кушинга также могут быть причиной невынашивания беременности. Синдром Кушинга развивается как следствие гиперплазии пучковой зоны коры надпочечников и, так же как адреногенитальный синдром, может быть обусловлен гиперплазией или опухолью.

При гиперплазии пучковой зоны коры надпочечника в процесс, как правило, вовлекается гипофиз, возникает вторичный гипофизарный базофилизм, при опухоли — первичный процесс ограничивается корой надпочечника.

При недостаточности надпочечников (болезнь Аддисона) также отмечают высокую частоту ранних и поздних выкидышей [Botella-Llusiá J., 1973].

### Гиперандрогения яичникового генеза

Из всех заболеваний, которые сопровождаются гиперандрогенией яичникового генеза, наибольшее значение в проблеме невынашивания имеет синдром Штейна—Левенталя. Благодаря успехам терапии женщины, страдающие этим заболеванием, могут иметь беременность,

Схема 4



Схема 5



которая часто протекает с явлениями угрозы прерывания. При этом наблюдается высокая частота самопроизвольных выкидышей. В основе синдрома Штейна—Левенталя лежит нарушение стероидогенеза в яичниках.

Полагают, что в норме метаболизм стероидов в яичниках идет следующим путем [Zander J., 1963] (схема 4). Аналогично адреногенитальному синдрому имеется несколько вариантов синдрома Штейна—Левенталя в зависимости от места нарушения в системе метаболизма стероидов в яичниках.

Схема 6

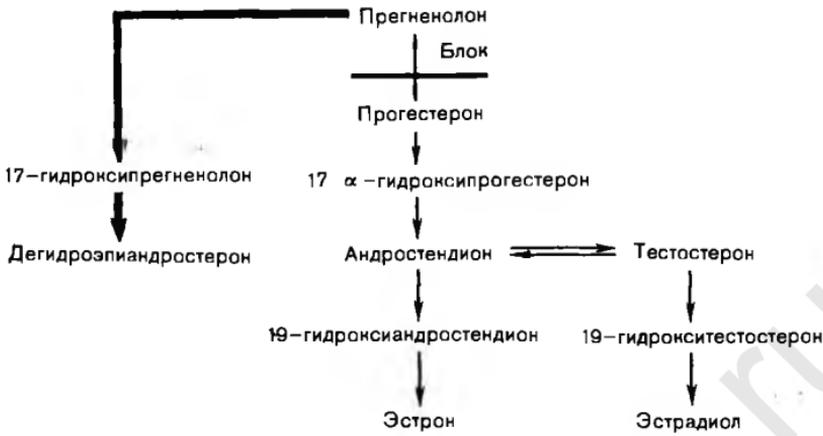


Схема 7



1. При ингибировании энзима 19-гидроксилазы нарушается процесс превращения андростендиона в 19-гидроксиандростендион и затем в эстрон. Избыток андростендиона переходит в основном в тестостерон, который в свою очередь не имеет возможности превращаться в 19-гидрокситестостерон и эстрадиол в связи с недостатком 19-гидроксилазы. Накопление тестостерона и андростендиона ведет к выраженной вирилизации (схема 5).

2. При недостаточности фермента  $3\beta$ -гидроксидегидрогеназы блокируется процесс синтеза прогестерона из прегненолона. Избыток последнего вызывает накопление дегидроэпиандростерона, дальнейшее превращение кото-

рого в андростендион нарушено вследствие недостаточности того же фермента  $3\beta$ -гидроксидегидрогеназы. Этот тип нарушения стероидогенеза при синдроме Штейна—Левенталя не сопровождается накоплением андрогенов, и симптомы вирилизации менее выражены (схема 6).

3. Этот вариант нарушения стероидогенеза в яичниках заключается в нарушении процессов ароматизации, когда нарушен переход 19-гидроксиандростендиона и 19-гидрокситестостерона в эстрогены — эстрон и эстрадиол. Характерно низкое содержание эстрогенов (схема 7).

Точно этиология этого заболевания не выяснена. Многие считают, что нарушение стероидогенеза обусловлено генетическими факторами. Некоторые авторы рассматривают его как аутоиммунное заболевание с развитием сенсibilизации к собственным ФСГ и ЛГ.

### **Нарушение функции щитовидной железы**

Гормоны щитовидной железы играют большую роль в развитии беременности, поэтому нарушение ее функции (как повышение, так и снижение) оказывает существенное влияние на развитие беременности, формирование и развитие щитовидной железы у плода.

При выраженной гипофункции щитовидной железы, как правило, возникает бесплодие, при менее тяжелых проявлениях — невынашивание беременности. По данным Т. П. Бархатовой (1978), при гипотиреозе часто наблюдаются мертворождения, рождение детей с аномалиями развития, выкидыши. Механизм нарушения течения беременности связан со снижением метаболизма при гипотиреозе. При гиперфункции щитовидной железы невынашивание, как правило, встречается не чаще, чем в популяции. На первый план выступает патология, обусловленная тяжестью заболевания у матери. При тяжелых формах гиперфункции щитовидной железы беременность противопоказана.

**Диабет** является наиболее распространенным заболеванием эндокринной системы. Многолетнее изучение этого заболевания в различных клиниках показало, что почти у половины беременных с диабетом в отсутствие лечения беременность заканчивалась самопроизвольным выкидышем [Грязнова И. М., Второва В. Г., 1978]. У женщин с преждевременными родами диабетический

тип пробы на толерантность к глюкозе выявляется чаще, чем у тех женщин, у которых беременность закончилась своевременными родами. Частым осложнением беременности при диабете является внутриутробная гибель плода. Для ребенка, рожденного больной матерью, характерна диабетическая эндокринопатия. Механизм прерывания беременности и внутриутробной гибели плода связан с нарушением метаболизма глюкозы. Лечение намного снижает частоту выкидышей и мертворождений.

**Эндокринные формы бесплодия как фактор риска невынашивания беременности.** До 45% случаев бесплодия обусловлено эндокринными функциональными нарушениями. По данным ВОЗ (1975), у 25% женщин с эндокринным бесплодием выявлена гиперпролактинемия, у 10% — гипофизарная недостаточность с гипострогией, у 50% — умеренная эстрогенная недостаточность, обусловленная ановуляцией и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла.

Успехи эндокринологии дали возможность иметь беременность многим женщинам с эндокринным бесплодием, но у большинства из них индуцированная беременность протекает со значительным числом осложнений и часто с угрозой прерывания [Bettendorf G. et al., 1976].

Особенно высокий процент самопроизвольных выкидышей отмечается в тех случаях, когда беременность наступает после стимуляции овуляции кломистилбегидом при первом (28,5%) или после 6 последующих курсов лечения (70%) [Cline D. L., 1979].

По нашим данным, после стимуляции овуляции кломифеном, или при сочетании кломифена с пергоналом у 48% женщин отмечается угроза прерывания, у 20,9% — клиническая картина начавшегося выкидыша и только у 11,6% беременность протекает без осложнений.

### **ИНФЕКЦИЯ КАК ПРИЧИНА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Среди причин невынашивания одно из первых мест занимают инфекционные заболевания матери. Это прежде всего латентно протекающие инфекционные заболевания, такие, как хронический тонзиллит, инфекция мочевыводящих органов, листериоз, токсоплазмоз, микоплазменная инфекция, хронические воспалительные заболевания половых органов и вирусные инфекции [Кощелева Н. Г., 1979, Башмакова М. А. и др., 1980].

Немаловажную роль в невынашивании беременности играют воспалительные заболевания женских половых органов. При воспалении матки и ее придатков частота недонашивания колеблется от 6,4 до 28% [Старовойтов И. М и др., 1973].

Достижения медицины в борьбе с инфекционными заболеваниями позволили добиться максимального снижения числа случаев таких заболеваний внутриутробного плода, как сифилис, гонорея, туберкулез, токсоплазмоз и др. Для выявления и предупреждения этих заболеваний у беременных в СССР осуществляется строгая система противоэпидемических и профилактических мероприятий.

Однако в настоящее время в проблеме врожденных инфекций и прерывания беременности возникли новые аспекты. В частности, возросло число заболеваний плода и новорожденного, вызванных микроорганизмами так называемой условно-патогенной группы [Гуртовой Б. Л. и др., 1983]. Повышение заболеваемости плода и новорожденного, связанной с внутриутробным заражением, является отражением более общей закономерности роста вторичных воспалительных процессов в человеческой популяции. С одной стороны, в последние годы эта тенденция связана с внедрением в общую медицинскую практику антибиотиков широкого и сверхширокого спектра действия, что привело к заметным нарушениям экологических взаимоотношений организма-хозяина и его микрофлоры. С другой стороны благодаря успехам акушерства, фармакологии и других медицинских дисциплин среди пациенток акушерской клиники значительно возрос удельный вес лиц с дефектами иммунологического статуса и, как следствие этого, имеющих повышенную восприимчивость к инфекции (после гормонального лечения, хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности). Применение различных манипуляций с целью оценки функционального состояния плода (амниоцентез, мониторный контроль, амниоскопия и др.) также увеличивает риск инфицирования.

Вертикальная передача условно-патогенных микроорганизмов имеет принципиальные отличия от таковой при классических инфекционных заболеваниях (сифилис, токсоплазмоз, вирусные инфекции). Если при последних ведущим является трансплацентарный (гематогенный) путь инфицирования плода, то при инфекциях, вызван-

ных условно-патогенными микроорганизмами, восходящий путь заражения плода (из половых путей матери через околоплодные воды, минуя плаценту, или она инфицируется вторично) убедительно доказан многими исследованиями. Идентичность штаммов микроорганизмов, выделенных при вскрытии из органов мертворожденных или погибших в первые 3 сут новорожденных, и штаммов микроорганизмов, обнаруживаемых в мочеполовых путях их матерей, отсутствие воспалительных изменений в материнской части плаценты, стерильные посевы крови из пуповины и другие данные подтверждают вертикальную передачу инфекции восходящим путем.

Видовой спектр условно-патогенных микроорганизмов, имеющих этиологическое значение в патологии плода, очень широк. В табл. 1 представлены наши данные о частоте выделения различных условно-патогенных микроорганизмов из канала шейки матки у беременных групп риска развития внутриутробной инфекции плода. Доминирующую роль при пиелонефрите беременных играют виды семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*) и *Pseudomonadaceae* (*P. aeruginosa*), которые составляют 67,4% выделенных культур. В группе беременных с истмико-цервикальной недоста-

Таблица 1

**Микрофлора канала шейки матки у беременных групп риска развития внутриутробной инфекции плода**

Микроорганизм	% всех выделенных штаммов	
	беременные с пиелонефритом (n=70)	беременные с истмико-цервикальной недостаточностью (n =161)
Эшерихии	42,7	17,4
Клебсиеллы	7,9	2,6
Протей	6,7	0,8
Псевдомонады	5,6	—
Стрептококк группы D	13,5	14,8
Стрептококк » В	5,6	1,7
Микоплазма ( <i>hominis</i> )	13,5	39,1
Грибы <i>Candida</i>	—	12,3
Бактероиды	—	7,8
Пептострептококки	—	3,5

Т а б л и ц а 2

**Исход беременности для матери и плода в зависимости от характера микрофлоры канала шейки матки у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью**

Исход беременности	Процент случаев	
	нормальная микрофлора (сапрофиты) (n=85)	условно-патогенные микроорганизмы (n=66)
Самопроизвольный выкидыш	2,1	7,6
Преждевременные роды	8,4	21,2
Перинатальная смертность	—	74,0‰
Проявления инфекции у новорожденного	—	16,7
Послеродовые воспалительные заболевания	3,1	15,1

точностью ведущей микрофлорой (39,1%) были генитальные микоплазмы (*M. hominis*, *Urealyticum*), которые чаще всего находились в ассоциации с эшерихиями, бактероидами и грибами рода *Candida*.

Беременные с такой микрофлорой канала шейки матки составляют группу риска преждевременного прерывания беременности и рождения у них детей с клиническими проявлениями внутриутробной инфекции (табл. 2).

Особую роль в прерывании беременности играет *Mycoplasma hominis*, которая часто обнаруживается при угрозе прерывания в отделяемом из цервикального канала шейки матки, по данным М. А. Башмаковой и др. (1981) у 21,1% женщин с угрозой прерывания.

Микоплазмы входят в состав класса микроорганизмов *Mollicutes*, отличительными свойствами которых являются малые размеры клеток, образование еще более мелких частиц, проходящих через бактериальные фильтры, отсутствие ригидной клеточной стенки и связанный с этим полиморфизм. Микоплазмы самые мелкие из свободноживущих микроорганизмов.

Обычной средой обитания микоплазм этого вида являются слизистые оболочки половых и мочевыделительных органов, где они адсорбируются на поверхности клеток. Цитоплазматические мембраны микроорганизмов проникают в крипты эпителиальных клеток, осуществляя

тесный контакт. Используя клетки хозяина как пластический и энергетический материал для своей жизнедеятельности, микоплазмы являются паразитарными микроорганизмами. Однако они долго могут персистировать в организме хозяина, не причиняя заметного вреда, поэтому их относят к классу условно-патогенных микроорганизмов. Своеобразие патогенного действия микоплазм на организм человека связано с их уникальными биологическими свойствами: малыми размерами клеток и ее малым геномом, отсутствием клеточной стенки и сходством строения клеточной мембраны с мембранами клеток организма хозяина.

Перечисленные особенности микоплазм объясняют своеобразие микоплазменных инфекций. Инфекции, обусловленные микоплазмами, протекают преимущественно латентно, бессимптомно или со скудной клинической симптоматикой. Свойственная микоплазмам латентная форма инфекционного воспаления слизистых оболочек позволяет предполагать, что существуют латентные и хронические формы микоплазменного эндометрита, эндоцервицита, что нередко приводит к возникновению повторных самопроизвольных аборт и преждевременных родов.

В последние годы большое внимание в литературе уделяется вирусной инфекции как причине спонтанных аборт, преждевременных родов и рождения детей с пороками развития. Наибольшее значение в невынашивании играют роль такие вирусные инфекции как грипп, цитомегаловирусная инфекция, краснуха, аденовирусные инфекции и др.

По данным литературы (ВОЗ, 1982), возможные последствия для плода при вирусной инфекции у матери могут быть сформулированы следующим образом:

1. Без поражения плаценты и плода:
  - а) без воздействия на развитие и рост плода;
  - б) непрямоe действие на развитие и рост плода.
2. Плацентарная инфекция без инфекции у эмбриона или плода:
  - а) непрямоe действие на развитие и рост плода.
3. Плацентарная инфекция с развитием инфекции у эмбриона или плода:
  - а) смерть и резорбция эмбриона;
  - б) самопроизвольный выкидыш;
  - в) мертворождение;
  - г) врожденные аномалии развития;
  - д) аномалии развития, выявляемые при рождении, в детстве и у взрослого.

Среди важных факторов, которые влияют на исход вирусной инфекции при беременности, следует отметить срок беременности в момент заболевания, тип вирусной инфекции и тяжесть заболевания у матери.

### **Непрямое действие вирусной инфекции матери на плод**

При вирусных инфекциях у матери в большинстве случаев наблюдаются спонтанные аборт и мертворождения без явных признаков вирусного поражения плода. Механизм поражения плода в таких случаях не совсем ясен, но связан с тяжестью заболевания матери. Продолжительная лихорадка, гипоксия в результате нарушения деятельности сердечно-легочной системы, нарушения кислотно-основного состояния, водно-солевого и электролитного баланса, трансплацентарный переход токсических продуктов метаболизма могут оказать повреждающее действие на развивающийся плод.

Отсутствие признаков инфекции может быть обусловлено тем, что выкидыш происходит раньше, чем у эмбриона разовьются морфологические изменения как следствие вирусной инфекции.

Различают следующие пути передачи вирусной инфекции.

1. Трансплацентарный — наиболее частый путь передачи инфекции от матери к плоду. Независимо от вида вирусной инфекции вирусемия наблюдается до начала клинических проявлений инфекции.

Механизм передачи вируса, по-видимому, двоякий. Во-первых, вирусы могут захватываться эндотелиальными клетками, лимфоцитами, макрофагами, лейкоцитами и проникать через плацентарный барьер. Во-вторых, в результате инфекции развивается плацентит, поражаются ворсины хориона и вторично заражается плод. В первом случае поражения плаценты могут быть менее выраженными, чем поражение плода.

2. Восходящий путь вирусной инфекции характерен для цитомегало-вирусной инфекции, для вируса простого герпеса. Вирусная инфекция, поражающая эпителий канала шейки матки, распространяется на децидуальную ткань и околоплодные оболочки, нередко выявляют персистенцию вирусной инфекции в эпителиальных клетках эндометрия. В таких случаях вирус может

поражать трофобласт и эмбрион с первых дней развития зародыша.

### 3. Другие пути инфекции.

Возможна передача инфекции с половыми клетками, особенно сперматозоидами. Этот тип передачи может играть роль при самопроизвольном аборте, который происходит в очень ранних стадиях развития эмбриона.

Множественные гистопатологические и вирусологические исследования показали, что степень поражения плода вирусной инфекцией различна в разные периоды беременности, т. е. реакция на вирусную инфекцию зависит от степени зрелости эмбриона и плода.

В быстро развивающихся и метаболически активных клетках эмбриона вирусы находят хорошую среду для развития. У эмбриона клеточные и гуморальные механизмы защиты полностью не сформированы, также как первичные и вторичные лимфатические органы, находящиеся в процессе развития. Созревание вилочковой железы и лимфоцитов начинается в 9 нед, а лимфатических узлов — в 10 нед беременности. Первые морфологически зрелые лимфоциты и гранулоциты появляются в периферической крови плода в 10 нед, клетки белой крови — в 11 нед беременности. Синтез интерферона начинается в 10 нед, а синтез IgM — только в 11—13 нед. Таким образом, иммунологическая система плода созревает к 15—16-й неделе беременности [Banatvala J. E. et al., 1973]. Физиологические и морфологические барьеры, такие, как гематоцеребральный, у эмбриона менее эффективны, чем у зрелого плода. Вследствие этого при вирусной инфекции у матери реакция эмбриона отличается от ответной реакции более зрелого плода.

Вирусная инфекция у эмбриона обычно характеризуется быстрым распространением вируса на все органы и отсутствием обычной воспалительной реакции на инфекцию. Морфологические изменения у эмбриона одинаковы при всех вирусных инфекциях: в основном сосудистые поражения, тромбы, некроз, токсическое повреждение клеток тканей за счет репликации вирусов и клеточного некробиоза.

Перинатальные вирусные инфекции также могут быть причиной преждевременных родов и рождения пораженного плода [Ритова В. В., 1976].

**Краснуха.** Из всех вирусных инфекций краснуха лучше всего изучена и наиболее опасна с точки зрения ее тератогенного влияния на плод. В тех случаях, когда

мать заболевает краснухой в I триместре беременности, самопроизвольный выкидыш наблюдается у 20% женщин, а от 10 до 67% детей рождаются с пороками развития [ВОЗ, 1973].

Аналогичные осложнения наблюдаются и в том случае, если заболевание у матери протекает с незначительными клиническими проявлениями или даже без них. Инфекция у матери после 16 нед беременности редко приводит к поражению плода. Если не происходит прерывания беременности, то у плода обнаруживают такие пороки развития, как микроцефалия, глухота, врожденная катаракта, пороки сердца. Заболевание краснухой в I триместре беременности (точнее, до 16 нед) является показанием к прерыванию беременности.

**Цитомегаловирусная инфекция.** У матери цитомегаловирусная инфекция часто протекает бессимптомно. Вирус может персистировать в эпителиальных клетках канала шейки матки, вызывая проявления цервицита и заражение плода восходящим путем. По нашим данным, из 12 женщин с неясной причиной прерывания беременности у 5 выделен вирус цитомегалии.

В случае, если выкидыш не происходит, у плода могут развиваться такие пороки развития, как микроцефалия, гидроцефалия, микрофтальмия и др.

Другие вирусные заболевания (корь, коклюш, полиомиелит, гепатит, эпидемический паротит, инфекционный мононуклеоз и др.) ведут к тем же поражениям, что и краснуха. Частота самопроизвольного прерывания беременности при этих заболеваниях очень велика.

Особую опасность при беременности имеет такое распространенное заболевание, как грипп. В период эпидемических вспышек эта инфекция занимает ведущее место среди причин самопроизвольных аборт, преждевременных родов и мертворождений.

### **Токсоплазмоз**

Изучению токсоплазменной инфекции и рождению детей с аномалиями развития вследствие перенесенного токсоплазмоза было уделено много внимания. В настоящее время эта инфекция не играет ведущей роли в прерывании беременности, однако многие вопросы этой проблемы остаются дискуссионными.

Как и большинство других известных врожденных инфекций (сифилис, краснуха, листериоз и др.), забо-

левание плода токсоплазмозом является результатом гематогенного заражения его. Представления об условиях заражения токсоплазмозом усложнились после того как при массовых обследованиях населения была выявлена высокая зараженность, в том числе женщин детородного возраста. Врожденный токсоплазмоз встречается во много раз реже, чем инфицированность токсоплазмами женщин детородного возраста.

Существует концепция, что передача возбудителя токсоплазмоза плоду происходит при остром токсоплазмозе у беременных, т. е. в случаях заражения во время беременности или незадолго до ее наступления. Хроническая токсоплазмозная инфекция не опасна для плода и, по современным представлениям, лечению не подлежит. Однако эту концепцию нельзя назвать общепринятой. Особенно дискутируется вопрос о том, действительно ли хроническая инфекция безопасна для плода. У женщин с привычным невынашиванием положительные серологические реакции выявляются в 3—5 раз чаще, чем у женщин с нормально протекающими беременностями. Токсоплазмоз является одной из причин акушерской патологии и показанием к специфической терапии. По данным А. Г. Папа (1965) до лечения гибель плода отмечается в 96,6%, после лечения — в 8,2% случаев. Полная безопасность хронического токсоплазмоза матери для плода становится сомнительной, если учесть факты обострения хронического токсоплазмоза под влиянием иммунодепрессантов и отдельные случаи вторичной паразитемии при хроническом токсоплазмозе [Шевкунова Е. А. и др., 1977]. Внутриутробное заражение плода от матери со свежеприобретенным токсоплазмозом возможно в любом периоде беременности. При инфицировании в первые 3 мес могут наступать тяжелые поражения с нарушениями эмбриогенеза и беременность заканчивается выкидышем. Вопрос о возможности эмбриопатий токсоплазмозной этиологии является спорным. Допускают два механизма возникновения эмбриопатий: 1) прямой, когда токсоплазмы непосредственно поражают ткань зародыша, 2) непрямой — в результате влияния токсоплазм.

Многие авторы отрицают возможность заражения и рождения ребенка с эмбриопатией токсоплазмозного генеза. Предполагается, что эмбрион, пораженный токсоплазмами, обязательно гибнет, и происходит выкидыш. При более позднем заражении и инфицировании плода

органогенез проходит нормально, но воспалительные процессы в организме уже сформированного плода могут вызывать более или менее выраженные дефекты развития пораженных органов (фетопатии), особенно головного мозга и глаз (гидроцефалия, микроцефалия, микрофтальмия и др.). При заражении в III триместре беременности у плода могут развиваться субклинические формы инфекции, что опасно в связи с возможностью поздних клинических проявлений инфекции.

Токсоплазмозный процесс может быть причиной внутриутробной гибели плода. У инфицированных женщин внутриутробная гибель плода встречается в 3 раза чаще, чем у неинфицированных. Преждевременные роды у инфицированных женщин по сравнению с неинфицированными наблюдаются в 10 раз чаще. По данным Н. Aspöck (1980), самопроизвольные аборт и врожденный токсоплазмоз могут иметь место только при свежем заражении токсоплазмозной инфекцией. По данным других исследователей [Шевкунова Е. А. и др., 1977], и острая, и хроническая инфекция играет роль в этиологии самопроизвольного аборта. С другой стороны, признавая роль токсоплазмоза во врожденной патологии плода, многие авторы не обнаружили взаимосвязи между токсоплазмозом и самопроизвольными выкидышами. Отмечая корреляционную связь между токсоплазмозом и спорадическими выкидышами, многие исследователи ставят под сомнение связь между токсоплазмозом и привычным невынашиванием. Отсутствие общепринятого мнения об условиях внутриутробной передачи инфекции является причиной того, что не выработано единого методологического подхода к проведению антенатальной профилактики врожденного токсоплазмоза.

При изучении влияния хронического токсоплазмоза на течение беременности [Засухин Д. Н. и др., 1980] обострения хронического токсоплазмоза не обнаружено ни у одной из 312 женщин, находившихся под наблюдением. В то же время угроза прерывания беременности выявлена у 41,3% женщин (в контрольной группе у 19,6%). Признаков инфицирования не было ни у плода, ни у матери. Достоверно чаще в группе женщин с хроническим токсоплазмозом отмечались самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды. При проведении специфического лечения в этой группе частота угрозы прерывания намного снижалась. Авторы полагают, что одной из причин невынашивания и угрозы прерывания беремен-

ности при хроническом токсоплазмозе является неполноценность миометрия вследствие токсоплазмозного процесса в стенке матки.

Среди паразитарных инфекций в акушерской патологии играет роль и **хламидийная инфекция**. *Chlamidia trachomatis* — внутриклеточный паразит, который не живет вне клеток хозяина, чаще всего поражает эпителиальные клетки канала шейки матки и уретры и в 30—50% случаев является причиной уретритов и эндоцервицитов. Хламидийная инфекция у матери протекает в большинстве случаев, без клинических проявлений. При обследовании 273 женщин с различной акушерской патологией (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, мертворождения, высокая перинатальная заболеваемость) у 8,7% выделены хламидии [Mardin D. H. et al., 1980; Mardh P. A. et al., 1980]. При хламидийной инфекции у матери перинатальная смертность в 10—18 раз больше, чем в группе неинфицированных женщин.

**Листериоз.** Причиной тяжелой акушерской патологии — самопроизвольного прерывания беременности, преждевременных родов, рождения больного ребенка — может быть также листериоз. У матери он нередко протекает как гриппоподобное заболевание и характеризуется незначительным повышением температуры тела, головной болью, а иногда — под видом пиелита. Иногда листериоз служит причиной привычного аборта. У новорожденных заболевание протекает очень тяжело и клинический диагноз без бактериологического и иммунологического исследования поставить чрезвычайно трудно.

#### **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Согласно данным литературы, плод может рассматриваться как аллотрансплантат в организме матери, поскольку он несет генетически чужеродные (отцовские) антигены. Давно предпринимаются попытки расшифровать эволюционно сложившийся механизм преодоления тканевой несовместимости между организмами матери и плода, однако этот вопрос окончательно не решен.

Наличие у плода широкого спектра антигенов, отсутствующих у матери, приводит в действие систему «иммунологического надзора» и способствует развитию множества разнотипных иммунологических реакций, направленных на поддержание иммунологического равновесия в

системе мать—плацента—плод. В материнском организме функционирует мощная система иммунорегуляторов, которая обеспечивает контроль за развитием зародыша. Ни одна из этих реакций не приобретает характера иммунного конфликта. Решающую роль в уравнивании иммунологических реакций между матерью и плодом играют трофобласт, плацента как сложный гормональный орган и система факторов клеточно-гуморальной регуляции материнского и фетоплацентарного происхождения [Головастикова И. Н., 1979, и др.]. По данным Н. И. Цырельникова (1980), в иммунорегуляции взаимосвязанных реакций матери и плода участвуют две большие группы факторов: 1) вещества, обладающие иммунодепрессивными свойствами, выделяемые плацентой в кровь матери или плода; 2) факторы, свойственные тканевым элементам внезародышевых органов.

Синтезируемые плацентой вещества влияют на различные звенья иммунного ответа организма матери, начиная с подавления активности лимфопоэза и кончая блокированием рецепторов иммунокомпетентных клеток-эффекторов специфическими и неспецифическими иммунодепрессивными веществами, спектр и концентрация которых изменяются по мере развития беременности. В свете этих данных сниженная степень антигенности трофобласта объясняется образованием веществ гликопротеидной природы (гликозаминогликаны, сиаломуцины), маскирующих иммунокомпетентные клетки плаценты, наличием блокирующих факторов, сорбируемых из сыворотки материнской крови, синтезом плацентой ряда гормонов и веществ, обладающих свойствами иммуносупрессоров. Особое значение в регуляции иммунологической реактивности организма беременной придают блокирующим факторам сыворотки крови [Трунова Л. А., 1975; Говалло В. И., 1977] или протеинам «зоны беременности» [Фогель П. И. и др., 1977]. Иммуносупрессивное действие оказывает также  $\alpha$ -фетопроtein.

В условиях физиологически протекающей беременности нередко развивается сенсibilизация матери к тканевым антигенам плода.

Ряд исследователей полагают, что самопроизвольный выкидыш и привычное невынашивание этиологически могут быть связаны с реакциями эритроцитарной и лейкоцитарной сенсibilизации [Васильева З. Ф., 1972; Булиенко С. Д. и др., 1978; Грищенко И. И., 1978, и др.].

При резус- и АВ0-конфликтной беременности наибо-

лее частым осложнением течения беременности является угроза ее прерывания. Но и без сенсибилизации угроза прерывания беременности является самым частым осложнением ее течения. Даже при тяжелом поражении плода и его гибели от гемолитической болезни прерывания беременности часто не наступает.

Работы, проведенные нами в течение ряда лет, показали, что привычное невынашивание, как правило, не имеет прямой этиологической связи с резус- и АВ0-исенсибилизацией. Частые прерывания беременности могут вести к появлению сенсибилизации, что осложняет течение беременности. При ведении такой беременности возникают сложные проблемы. Возникает вопрос, целесообразно ли бороться с привычным невынашиванием у беременных при наличии резус-сенсибилизации, так как, сохранив беременность, можно получить плод с отечной формой гемолитической болезни. В таких случаях вопрос о лечении должен решаться строго индивидуально с учетом степени сенсибилизации, групп крови супругов, генотипа крови мужа по резус-фактору, акушерского анамнеза.

Особого внимания заслуживает вопрос о роли антигенов гистосовместимости в невынашивании беременности. Вероятность аллосенсибилизации материнского организма к лейкоцитарным антигенам плода достаточно велика, учитывая их раннее формирование и способность проникать через плаценту. Вопрос об этиологической роли лейкосенсибилизации беременной в невынашивании беременности решается крайне противоречиво. Многие исследователи этиологически связывают лейкосенсибилизацию с невынашиванием беременности и рекомендуют иммунодепрессивную терапию [Щербакова В. В., 1980, и др.].

Анализ наших данных [Чен Р. И., 1982] показал, что у здоровых многорожавших женщин антилейкоцитарная сенсибилизация наблюдается намного чаще, чем у беременных с привычным невынашиванием (соответственно у 33,6 и 14,9%). При этом выявляется ряд особенностей: у женщин, имевших многократные беременности, завершившиеся нормальными родами, лейкосенсибилизация развивалась в 4 раза чаще, чем у тех, у кого беременности прерывались искусственным абортom (соответственно у 33,6 и у 7,2%).

При осложненном течении беременности (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды) создаются

условия для более раннего возникновения антилейкоцитарной сенсибилизации. Уже после первых беременностей и родов (более чем у 60% женщин) с резус-сенсибилизацией выявляются антилейкоцитарные антитела, однако они не препятствуют пролонгированию беременности. Полученные данные позволяют исключить лейкоцитарную сенсибилизацию из этиологических факторов невынашивания беременности. Их частое образование у женщин с резус-сенсибилизацией отражает нарушенную функцию плацентарного барьера и более интенсивный обмен форменными элементами крови между матерью и плодом, но не отягощает течение беременности.

Частое выявление этих антител в крови здоровых многорожавших женщин свидетельствует о безвредности их для процессов репродукции. С другой стороны, возрастание частоты возникновения в крови здоровых женщин лимфоцитотоксинов и лейкоагглютинирующих антител по мере увеличения числа нормальных беременностей, завершаемых родами, указывает скорее на физиологическое, чем патологическое, значение данного вида изосенсибилизации. Продукция противолейкоцитарных антител является естественным процессом, так как плод обязательно содержит трансплантационные антигены, несовместимые с матерью, и они, по-видимому, могут предохранять плод от повреждающего действия иммунных лимфоцитов матери [Говалло В. И., 1977].

Полученные нами данные обосновывают необходимость отказа от десенсибилизирующей, иммунодепрессивной терапии у женщин с наличием анти-HLA антител. По данным В. И. Говалло (1979), при изучении показателей клеточного иммунитета у беременных с невынашиванием не удалось найти заметных отличий у них от женщин с физиологически протекающей беременностью. Значение реакции бласттрансформации с фитогемагглютинином (ФГА), интенсивность реакции бласттрансформации в смешанной культуре лимфоцитов, содержание сывороточных иммуноглобулинов статистически не различались. В то же время при невынашивании беременности сыворотка женщин достоверно чаще стимулировала клеточный иммунитет, а сывороточный блокирующий фактор обнаруживался при неосложненной беременности. При физиологическом течении беременности у 83,3% женщин установлена сенсибилизация лимфоцитов к антигенам плода. У беременных с привычным невынашиванием сенсибилизация клеток была слабее и

встречалась реже, блокирующий эффект сыворотки, как правило, отсутствовал [Говалло В. И., 1978].

Выявленные различия указывают на ослабление блокирующих свойств сыворотки беременных при угрожающем самопроизвольном аборте. По-видимому, иммунорегуляторные свойства сыворотки крови играют решающую роль в развитии беременности. При уменьшении блокирующих свойств сыворотки активизируются механизмы, ведущие к прерыванию беременности.

При изучении некоторых показателей клеточного и гуморального иммунитета вне беременности у женщин с привычным невынашиванием получены следующие данные. Состояние иммунитета характеризуется снижением активности Т-лимфоцитов: совокупности розеткообразую-

Т а б л и ц а 3

Некоторые показатели клеточного и гуморального иммунитета у женщин с привычным невынашиванием вне беременности

Иммунологический показатель	Здоровые женщины (n ± 20)	Женщины с привычным невынашиванием беременности (n = 75)
1. Т-лимфоциты, %:		
Е-РОК	47,3 ± 6,2	17,1 ± 4,60
ЕТС-РОК	22,7 ± 1,9	12,7 ± 2,00
ЕТР-РОК	20,3 ± 4,8	16,2 ± 3,10
ЕТЧ-РОК	27,6 ± 5,1	0,9 ± 0,1
Бласттрансформация лимфоцитов:		
к ФГА	51,8 ± 8,4	34,4 ± 9,70
» конквалину А	58,4 ± 12,3	28,1 ± 4,80
2. В-лимфоциты, %:		
ЕМ-РОК	25,0 ± 9,7	20,7 ± 2,90
Активность иммуноглобулинов В-лимфоцитов, ЕД:		
IgA	212,3 ± 80,4	41,6 ± 11,3
IgM	160,3 ± 64,2	43,8 ± 5,60
IgG	221,1 ± 46,8	61,1 ± 14,3
3. Сывороточный интерферон, Ед	26,1 ± 3,9	14,4 ± 2,80
4. Сывороточный лизоцим, мг/мл	8,7 ± 0,25	8,9 ± 0,4
5. Иммунные комплексы, ЕД:		
при 24°С	0,05 ± 0,002	0,03 ± 0,04
» 4°С	0,03 ± 0,001	0,04 ± 0,01

щих Т-лимфоцитов (Е-РОК), числа термостабильных Е-РОК (ЕТС-РОК), числа теофиллиноустойчивых (ЕТР-РОК) и теофиллиночувствительных (ЕТЧ-РОК) Е-РОК, снижена также бласттрансформация лимфоцитов к ФГА и конквалину А. Содержание сывороточного интерферона уменьшено. Такие показатели иммунитета, как активность В-лимфоцитов, сывороточного лизоцима и иммунных комплексов, существенно не отличались от показателей у здоровых женщин с ненарушенной репродуктивной функцией (табл. 3).

Изучение состояния Т- и В-иммунитета и некоторых факторов резистентности организма у женщин с невынашиванием показало, что у большинства обследованных женщин вне беременности клеточный и гуморальный иммунитет снижен независимо от генеза невынашивания. Это наиболее выражено у больных с неразвивающимися беременностями в анамнезе и у тех больных, у которых прерывание беременности происходит по типу инфицированного выкидыша. По-видимому, снижение иммунитета является дополнительным звеном, которое в отдельных случаях приводит к привычному выкидышу, т. е. нарушается способность организма адекватно реагировать на появление функционально новой системы мать—плацента—плод.

Выявленные нарушения несомненно играют роль в патогенезе развития привычного выкидыша. Необходима иммунорегулирующая терапия вне, а в ряде случаев во время беременности.

#### **ПОРОКИ РАЗВИТИЯ МАТКИ**

Большую роль в этиологии привычного невынашивания беременности играют пороки развития матки. Аномалии развития матки в последние годы выявляются несколько чаще благодаря совершенствованию методов исследования (ультразвуковое сканирование, рентгенологическое исследование). Среди женщин, страдающих привычным невынашиванием, пороки развития встречаются у 10,8%—14,3%. У женщин с аномалиями развития матки изменения репродуктивной системы (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды и бесплодие) наблюдаются довольно часто [Пиганова Н. Л., 1973]. Причины нарушения репродуктивной функции большинство исследователей видят в анатомо-физиологической неполноценности матки, сопутствующей

ей истмико-цервикальной недостаточности и гипофункции яичников.

Происхождение различных пороков развития матки зависит от того, на каком этапе эмбриогенеза оказал действие тератогенный фактор или реализовались наследственные признаки.

Зачатки половых органов возникают у человека примерно в конце 1-го месяца эмбриогенеза. Парамезонефральные (мюллеровы) протоки, из которых образуются матка, маточные трубы и проксимальный отдел влагалища, закладываются одновременно с обеих сторон мезодермы на 4—6-й неделе внутриутробного развития. Постепенно парамезонефральные протоки приближаются друг к другу, средние их отделы располагаются косо и своими дистальными отделами сливаются в непарный канал. Из слившихся отделов названных протоков образуется непарный орган — матка и проксимальный отдел влагалища, а из неслившихся — маточные трубы. Под действием неблагоприятных факторов в период эмбриогенеза слияние протоков нарушается, в результате чего возникают различные аномалии матки. Причины неблагоприятного влияния на формирование половых органов различны: гипертермия, ионизирующая радиация, инфекции (микробы и их токсины), осложнения беременности; нельзя исключить также наследственную причину формирования аномалий развития матки. Единого мнения о причинах развития пороков матки нет.

Пороки развития женских половых органов нередко комбинируются с аномалиями развития мочевыводящей системы, так как эти системы характеризуются общностью онтогенеза. При невынашивании беременности наиболее часто встречаются следующие виды аномалий развития матки: внутриматочная перегородка (чаще неполная, реже полная), двурогая, седловидная, однорогая и очень редко двойная матка. Более тяжелые формы пороков развития матки (рудиментарная, двурогая с рудиментарным рогом) наблюдаются очень редко. Для этих форм аномалии характерно скорее бесплодие, чем невынашивание.

У большинства женщин с нарушением репродуктивной функции пороки развития матки сочетаются с гипофункцией яичников, которая является следствием воздействия на гонады того же повреждающего фактора, который привел к аномалии развития матки. Механизм прерывания беременности при пороках развития матки

связан не только с гипофункцией яичников, но и с нарушением процесса имплантации плодного яйца, недостаточным развитием эндометрия, вследствие неполноценной васкуляризации органа, тесными пространственными взаимоотношениями, функциональными особенностями миометрия.

### ГЕНИТАЛЬНЫЙ ИНФАНТИЛИЗМ

Нередко прерывание беременности может быть обусловлено гипоплазией матки вследствие генитального инфантилизма, представляющего собой частное проявление сложного патологического процесса. Он характеризуется недоразвитием половых органов и различными нарушениями в системе гипоталамус—гипофиз—яичники—матка. Патогенез развития генитального инфантилизма сложен и до конца не выяснен. Этиологические факторы многообразны. С половым инфантилизмом связано большое число осложнений (нарушение менструальной, сексуальной и детородной функции). По мнению большинства исследователей, недоразвитие полового аппарата вызвано недостаточностью половых гормонов. У 53% женщин с гипоплазией матки наблюдаются нарушения менструального цикла, а при обследовании с использованием тестов функциональной диагностики определяется гипофункция яичников [Степанова Г. И., 1974; Михнюк Ф. М., 1981; Хамадянов У. Р., 1981].

При изучении репродуктивной функции и особенностей течения беременности у женщин с генитальным инфантилизмом обнаружено, что у пациентов с невынашиванием, как правило, отмечаются нормальные антропометрические данные и хорошо выраженные вторичные половые признаки. У всех женщин выявлена гипоплазия матки, что подтверждено методами гистеросальпингографии и ультразвукового сканирования. При обследовании по тестам функциональной диагностики в течение 3—4 менструальных циклов у всех женщин отмечен двухфазный цикл с недостаточной лютеиновой фазой.

При определении уровня эстрадиола и прогестерона в крови в динамике менструального цикла у всех женщин установлен двухфазный цикл. Уровень гормонов соответствовал колебаниям, характерным для нормального менструального цикла.

Несоответствие между уровнем гормонов в плазме крови и тестами функциональной диагностики позво-

лило предположить наличие неадекватной тканевой реакции на гормоны, продуцируемые яичниками. Определение уровня рецепции в эндометрии дало возможность подтвердить это предположение. Выявлено снижение содержания эстрадиола в цитозоле и ядрах клеток, числа цитоплазматических и ядерных эстрогеновых рецепторов, поэтому клинически диагностирована гипофункция яичников. Однако при данной нозологической форме правильнее говорить о гипофункции не яичников, а эндометрия.

В механизме прерывания беременности при генитальном инфантилизме ведущим является маточный фактор: недостаточная прегравидарная подготовка эндометрия из-за недостаточности рецепторного звена в эндометрии, повышенная возбудимость миометрия инфантильной матки, тесные пространственные соотношения. Угроза прерывания беременности наблюдается на всех ее этапах у женщин с генитальным инфантилизмом, так же как у женщин с пороками развития матки. Во II триместре беременности частым осложнением является развитие истмико-цервикальной недостаточности. В более поздние сроки отмечаются повышение тонуса и легкая возбудимость матки.

На фоне генитального инфантилизма и пороков развития матки часто проявляется неблагоприятное действие других этиологических факторов самопроизвольного выкидыша.

### **ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Одной из частых причин прерывания беременности во II и III триместрах служит патологическое состояние шейки матки, определяемое термином «недостаточность шейки матки», или «истмико-цервикальная недостаточность», которая наблюдается у 15,5—42,7% женщин, страдающих невынашиванием беременности [Любимова А. И., 1965; Кожевников В. Н., 1978; Мамедалиева Н. М., 1981; Cousins L., 1980, и др.]. Недостаточность шейки матки вызывается структурными и функциональными изменениями истмического отдела матки. Шейка матки образована в основном из волокнистой соединительной ткани. Плотная мускулатура составляет немногим более 15% массы шейки матки и не концентрируется в мышцы. На высоте гистологического внутреннего зева количество волокнистой ткани уменьшается,

а количество мышечных волокон возрастает до 30% и, концентрируясь, играет роль сфинктера. Просвет перешейка представляет собой канал, который кверху переходит в полость тела матки, книзу — в канал шейки матки. На всем протяжении этот канал выстлан слизистой оболочкой, строение которой характерно для слизистой тела матки.

В течение менструального цикла истмический отдел шейки матки претерпевает закономерные изменения. В I фазе отмечается повышение тонуса маточной мускулатуры (истмический отдел расширяется), во II фазе — понижение (истмический отдел сужается). Циклические изменения перешейка матки в зависимости от фазы менструального цикла свидетельствуют о том, что мускулатура перешейка матки реагирует на изменения уровня половых гормонов в течение менструального цикла.

К несостоятельности истмического отдела матки могут привести повреждения мышечной системы (своего рода сфинктер шейки), изменение пропорционального соотношения между соединительной и мышечной тканью, а также нарушения нейрогуморальных воздействий на шейку матки. Недостаточность шейки матки, возникающую в результате повреждения системы, «закрывающей» полость матки, определяют терминами «посттравматическая недостаточность», «вторичная недостаточность» или «органическая истмико-цервикальная недостаточность».

Наиболее частой причиной органической истмико-цервикальной недостаточности являются предшествующие выскабливания полости матки, которые сопровождаются механической дилатацией шейки матки, а также глубокие разрывы шейки матки после патологических родов (наложение акушерских щипцов, плодоразрушающие операции и др.). Недостаточность может развиваться при плохом заживлении разрывов шейки матки в результате появления рубцовой ткани, которая не в состоянии обеспечить «закрытие» шейки матки во время следующей беременности. Последствия манипуляций на шейке матки особенно неблагоприятны у женщин с явлениями генитального инфантилизма и пороками развития матки.

Наряду с анатомической отмечается функциональная истмико-цервикальная недостаточность матки. Патогенез этого вида недостаточности сложен и недостаточно изучен. Очень часто наблюдается врожденная истмико-цервикальная недостаточность у женщин с гипоплазией матки,

при генитальном инфантилизме и у женщин с пороками развития матки.

Функциональная недостаточность шейки матки является следствием нарушения пропорционального соотношения между мышечной и соединительной тканью, а также результатом измененной реакции структурных элементов шейки на нейрогуморальные раздражители. При гистологическом исследовании ткани шейки матки у женщин с функциональной истмико-цервикальной недостаточностью многие авторы обнаруживают увеличение содержания мышечной ткани до 50% (в норме не более 15%). Увеличение количества мышечной ткани ведет к раннему размягчению шейки матки и развитию ее функциональной недостаточности. Полагают, что функциональная недостаточность шейки матки возникает при эндокринных нарушениях (гипофункции яичников). Почти у  $1/3$  больных с гиперандрогенией наблюдается также истмико-цервикальная недостаточность.

В последние годы большое значение придается роли  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов в развитии функциональной истмико-цервикальной недостаточности. Активация  $\alpha$ -рецепторов ведет к сокращению мышцы матки и расширению перешейка, а активация  $\beta$ -рецепторов оказывает обратное действие. Чувствительность  $\alpha$ -рецепторов усиливается при гиперэстрогении, а  $\beta$ -рецепторов — при повышении уровня прогестерона. Раздражение  $\alpha$ -адренорецепторов и торможение  $\beta$ -рецепторов ведут к развитию функциональной истмико-цервикальной недостаточности.

Механизм прерывания беременности при истмико-цервикальной недостаточности состоит в том, что в связи с укорочением и размягчением шейки матки, зиянием внутреннего зева и канала шейки матки плодное яйцо не имеет физиологической опоры в нижнем сегменте матки. При увеличении внутриматочного давления по мере развития беременности плодные оболочки выпячиваются в расширенный канал шейки матки, инфицируются и вскрываются. В сложном патогенезе преждевременного прерывания беременности при истмико-цервикальной недостаточности значительная роль принадлежит инфекционной патологии. Этот механизм прерывания беременности характерен и для органической, и для функциональной истмико-цервикальной недостаточности.

## МИОМА МАТКИ

Часто причиной прерывания беременности является миома матки — одна из наиболее распространенных опухолей половых органов женщины. По данным Е. М. Вихляевой и Л. Н. Василевской (1981), у каждой четвертой—пятой больной с миомой матки беременность осложняется угрозой прерывания, а самопроизвольные выкидыши наблюдаются у 5—6% больных.

Угроза прерывания беременности у больных с миомой матки связана со многими факторами. Большое значение имеют расположение самих узлов миомы и локализации плаценты по отношению к узлам опухоли. Самым неблагоприятным является такой вариант, когда плацентация происходит в области нижнего сегмента и на миоматозных узлах. Большую роль играют гормональные изменения, которые ведут к недостаточности функции яичников и к изменениям в эндометрии.

Преждевременное прерывание беременности может быть вызвано высокой биоэлектрической активностью миометрия и усилением ферментативной активности сократительного комплекса матки [Сидорова И. С., 1984]. Нередко угроза прерывания беременности обусловлена нарушением питания миоматозных узлов, развитием отека либо некроза узла. При беременности миоматозные узлы могут претерпевать изменения.

Многие исследователи отмечают, что с беременностью связано увеличение опухоли; миома размягчается, становится более подвижной. Другие считают, что опухоль становится больше за счет усиления васкуляризации матки, расширения кровеносных и лимфатических сосудов, ведущих к застою лимфы и крови. При решении вопроса о сохранении беременности у больных с миомой матки необходим индивидуальный подход. Следует учитывать возраст больной, давность заболевания, данные о наследственности, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии.

## ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МАТЕРИ

Экстрагенитальные заболевания матери являются одной из частых причин преждевременного прерывания беременности. Группу повышенного риска по невынашиванию составляют в первую очередь женщины с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, гипертонической болезнью, хроническими заболеваниями почек,

печени. Преждевременному прерыванию беременности способствуют значительные изменения в организме: гипоксия, нарушение обменных процессов и осложнения беременности, которые сопутствуют экстрагенитальной патологии (токсикоз второй половины беременности, фетоплацентарная недостаточность).

### ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Среди факторов прерывания беременности большое место занимают осложнения, связанные с беременностью: токсикозы второй половины беременности, аномалии прикрепления плаценты, преждевременная отслойка нормально или низко расположенной плаценты, неправильное положение плода.

Из дородовых кровотечений наибольшее значение имеют кровотечения, связанные с предлежанием плаценты и отслойкой нормально расположенной плаценты, так как они сопровождаются высокой перинатальной смертностью и опасны для здоровья женщины. Причины предлежания плаценты или прикрепления ее в нижних отделах матки не могут считаться окончательно изученными. В последние годы появились данные, которые позволяют по-новому подойти к разрешению проблемы профилактики этой опасной акушерской патологии.

В общей популяции частота предлежания плаценты составляет 0,01—0,39% [Бакшеев Н. С., 1970]. По нашим данным в I триместре беременности у 17% женщин с привычным невынашиванием различного генеза при ультразвуковом исследовании выявляется предлежание ветвистого хориона или плаценты. В процессе развития беременности в большинстве наблюдений отмечается «миграция» плаценты, которая, как правило, завершается в 16—24 нед беременности. Однако у 2,2% женщин предлежание плаценты остается стабильным. У 65% женщин с предлежанием хориона вне беременности были выражены гормональные нарушения (гипофункция яичников, неполноценная II фаза менструального цикла, гиперандрогения, генитальный инфантилизм), у 7,7% был установлен порок развития матки. В 7,8% случаях наблюдалась первая беременность после длительного бесплодия гормонального генеза.

Течение беременности у 80% женщин с предлежанием ветвистого хориона характеризовалось частыми кровянистыми выделениями без признаков повышения

сократительной активности матки. По мере «миграции» плаценты прекращались кровянистые выделения. Однако у женщин со стабильным предлежанием плаценты кровотечения периодически возобновляются на всех этапах развития беременности. У 40% беременных отмечена анемия различной тяжести.

Поскольку у беременных с невынашиванием предлежание плаценты выявляется часто, необходимо ставить вопрос о проведении вне беременности патогенетически обоснованной реабилитационной терапии для подготовки к беременности у данного контингента больных. При выявлении в I триместре беременности предлежания ветвистого хориона необходим динамический контроль с помощью ультразвукового исследования. В отсутствие явлений «миграции» плаценты, при ее стабильном предлежании необходимо обсудить вопрос о прерывании беременности на этом этапе, либо применять методы терапии, способствующие «миграции» плаценты: зашивание шейки матки [Садаускас В. М., 1980; Любимова А. И. и др., 1980], приподнимание ножного конца кровати.

Нельзя сказать, чтобы проблема преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты не привлекала внимание исследователей. Тем не менее ряд ее аспектов остается либо недостаточно изученным, либо спорным ввиду противоречивых взглядов на многие вопросы этой тяжелой патологии. Противоречивы сведения о влиянии на состояние плода площади плаценты, отделившейся от стенки матки, о структурных и морфофункциональных изменениях, а также трактовка данных. Патогенез преждевременной отслойки плаценты неоднократно изучен. Спорными являются взгляды на характер изменения миометрия при данной патологии. Мало разработана тактика ведения беременности и родов, осложненных преждевременной отслойкой плаценты.

Частота этой патологии в популяции колеблется от 0,09 до 0,81%, в то время как по материалам родильного дома № 13 Москвы, специализированного по невынашиванию беременности, частота этой патологии составляет 18,6—20,4% и каждый четвертый ребенок, умерший вследствие незрелости и недоношенности, рожден матерью с отслойкой нормально расположенной плаценты. Следует отметить, что причину отслойки плаценты нередко бывает очень трудно установить. Анализ наших данных показал, что у 15,5% женщин отслойка наступила при нефропатии беременных, либо гипертензии

другого генеза. У остальных отмечались многоводие, многоплодие, анемия и поздняя амниотомия. У 17,2% беременных выявить причину этой патологии не удалось. У 31,7% женщин отслойка плаценты наступила в процессе преждевременных родов, у 50% — предшествовала началу родовой деятельности. У 18,3% женщин с отслойкой плаценты признаков родовой деятельности в дальнейшем не наблюдалось.

Одним из этиологических факторов преждевременных родов является перерастяжение матки, которое наблюдается при многоводии и многоплодии. Механизм развязывания преждевременных родов при перерастяжении матки связан с раздражением рецепторов матки, что сопровождается освобождением простагландинов и повышением сократительной активности матки.

Преждевременное излитие околоплодных вод способствует развитию преждевременных родов в 25—38% случаев. Механизм несвоевременного самопроизвольного разрыва плодных оболочек неясен. По-видимому, при преждевременных родах важную роль играют их анатомическая несостоятельность и инфицирование.

## Глава 2

### **ОБСЛЕДОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ВНЕ БЕРЕМЕННОСТИ ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ**

Обследование женщин с невынашиванием вне беременности необходимо для установления причины невынашивания, проведения реабилитационных лечебно-профилактических мероприятий с целью подготовки к последующей беременности. Обследование надо начинать с целенаправленного сбора анамнеза пациентки.

**Наследственность.** Необходимо выяснить наследственный анамнез супружеской пары, заболевания родителей, братьев, сестер, наличие в семье у родителей и родственников выкидышей, мертворождений, рождения детей с аномалиями развития. Наследственный анамнез целесообразно проводить по типу генеалогического опроса в медико-генетической консультации.

Необходимо выяснить у обследуемой, в какой семье она родилась, каким ребенком по счету, доношенной или недоношенной, возраст родителей. Женщины, родившиеся недоношенными, часто страдают нарушением репро-

дуктивной функции, наследуя от матери различные эндокринные нарушения. Целесообразно выяснить, получала ли мать какие-либо лекарственные препараты в процессе беременности, чтобы оценить возможное действие их на репродуктивную функцию обследуемой.

**Социальные условия жизни семьи.** Выясняют возраст, условия быта и труда супругов, наличие профессиональных вредностей, вредных привычек, отношения в семье, на работе, совмещение работы с учебой, длительность переездов с работы домой. Все это необходимо знать, чтобы понять те условия, в которых находится обследуемая, изучить психоэмоциональную сферу ее жизни дома и на работе.

**Перенесенные заболевания.** Необходимо выяснить все заболевания, перенесенные в детстве и особенно в пубертатном возрасте. При высоком индексе инфекционных заболеваний возможны проявления генитального инфантилизма, недостаточности эндокринных желез. Особое внимание следует обратить на хронические инфекции (тонзиллит, пиелонефрит, ревматизм), а также на другие экстрагенитальные заболевания.

**Менструальная функция.** Выяснение особенностей менструальной функции чрезвычайно важно при оценке эндокринного статуса женщины. Необходимо установить возраст менархе, длительность цикла, характер и длительность менструации, болезненность, наличие кровяных выделений до и после менструации, в середине цикла.

Следует обратить внимание на задержки менструации. Нередко это служит проявлением очень ранних выкидышей. Длительный (более 30 дней) нерегулярный менструальный цикл характерен для стертых форм адреногенитального синдрома, синдрома Штейна—Левенталь.

Большое значение имеет время наступления менархе. У женщин с инфантилизмом, с пороками развития матки может быть позднее менархе (после 15 лет). Болезненные и обильные менструации могут отмечаться у женщин с эндометриозом, миомой матки и воспалительными заболеваниями.

Большое значение в оценке генеративной функции играет выяснение перенесенных гинекологических заболеваний, наличие эрозий шейки матки, цервицита и др. Необходимо уточнить, как протекали обострения воспалительных заболеваний, какое проводилось лечение.

При оперативном вмешательстве на половых органах следует уточнить его объем. При операциях на матке

надо узнать, было ли вскрытие полости матки, как протекал послеоперационный период, каков был характер лечения шейки матки и т. д.

**Детородная функция** является одним из важнейших разделов при сборе анамнеза. Необходимо установить через сколько лет после начала половой жизни наступила беременность, какова длительность бесплодия до наступления беременности и др. Бесплодие в промежутках между выкидышами может указывать на эндокринную природу невынашивания.

Необходимо выяснить срок прерывания беременности, а также то, как протекал выкидыш, какое лечение проводилось с целью сохранения беременности и какие осложнения наблюдались после самопроизвольного выкидыша.

Эти данные нередко помогают понять причины прерывания беременности и наметить план обследования.

Выкидыши в очень ранние сроки беременности могут быть обусловлены генетическими нарушениями. Прерывание беременности в I триместре характерно для эндокринных нарушений. При гиперандрогении прерывание чаще происходит по типу неразвивающейся беременности либо внутриутробной гибели плода. Для инфекционной этиологии выкидыша характерны повышение температуры тела, воспалительные осложнения после выкидыша в виде эндометрита или обострения воспалительного процесса гениталий.

При истмико-цервикальной недостаточности выкидыши часто начинаются с преждевременного излития вод, протекают быстро и с незначительными болевыми ощущениями.

Если в анамнезе были роды, то уточняют осложнения, оперативные вмешательства, массу тела ребенка, послеродовые осложнения, наличие или отсутствие аномалий развития у плода, состояние плаценты. Если роды закончились мертворождением или смертью новорожденного, то необходимо ознакомиться с результатами патологоанатомического исследования.

В тех случаях когда самопроизвольным выкидышам предшествовали медицинские аборт, следует уточнить причины прерывания беременности, срок аборта и течение послеабортного периода.

Если женщина длительное время предохранялась от беременности, то целесообразно уточнить способ контрацепции и время отмены ее до зачатия. Беременность

протекает менее осложненно, если от времени прекращения гормональной контрацепции или удаления ВМС до зачатия прошло не менее трех нормальных менструальных циклов.

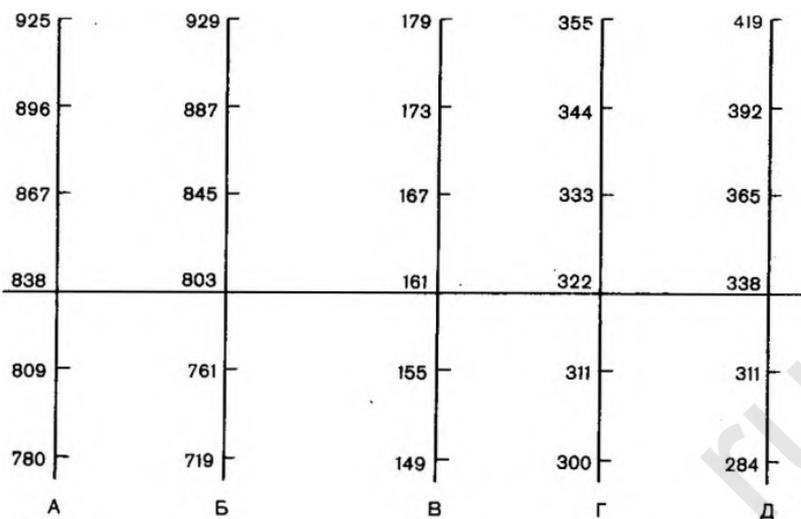
Очень важно выяснить, какие исследования были проведены в перерывах между выкидышами и какие виды терапии получала женщина вне и во время беременности. Нередко женщины, страдающие самопроизвольными выкидышами, не подвергаются должному обследованию, им лишь рекомендуют не беременеть в течение 1—2 лет. Иногда без обследования назначают противовоспалительную терапию, санаторно-курортное лечение, которые могут принести вред. Необходимо оценить эффект терапии.

Очень важный раздел анамнеза — выяснение особенностей течения беременности и проводимой терапии. Следует уточнить, какие гормональные препараты получала женщина. К сожалению, на практике очень часто без обследования, назначают лечение прогестероном в ранние сроки беременности. При этом у женщин с гиперандрогенией отмечается усиление гирсутизма, нередко наступают нарушение обмена веществ, ожирение. Прерывание беременности у них проходит по типу неразвивающейся беременности.

Необходимо уточнить, проводилась ли коррекция истмико-цервикальной недостаточности, каким методом и в какие сроки беременности, получала ли женщина антибиотики или другие лекарственные препараты и какова реакция ее на лечение. Особое внимание при сборе анамнеза следует уделить особенностям течения преждевременных родов: уточнить срок прерывания беременности, массу тела новорожденного, соответствие ее сроку беременности, а также установить, не было ли проявлений задержки внутриутробного развития и какие осложнения наблюдались у новорожденного. Если ребенок умер, то необходимо ознакомиться с результатами патологоанатомического заключения.

В анамнез должны быть включены сведения о муже, его возраст, данные семейного анамнеза, перенесенные заболевания, профессиональные вредности, вредные привычки (курение, алкоголизм и др.).

Таким образом, данные анамнеза очень нужны для оценки эффективности всех ранее проведенных лечебно-профилактических мероприятий, чтобы наметить наиболее целесообразные пути обследования для выяснения



1. Морфограмма здоровой женщины (Пшеничникова Т. Я. и др., 1985). А — окружность грудной клетки (мм); Б — высота ноги — размер от пола до большого вертела бедра (мм); В — рост (см); Г — расстояние между вертелами бедер (мм); Д — расстояние между плечевыми костями (мм).

причин невынашивания и подбора патогенетической реабилитационной терапии.

Обследование женщин с невынашиванием начинают с общего осмотра. Обращают внимание на рост и массу тела, характер телосложения, выраженность вторичных половых признаков, наличие и характер ожирения, гирсутизма, наличие полос растяжения на коже (стрий).

При оценке телосложения, целесообразно пользоваться морфограммой (рис. 1). При небольшом росте, астеническом телосложении могут иметь место проявления общего и генитального инфантилизма. Признаки вирилизации (хорошо развитая мускулатура, широкие плечи, узкие бедра, гирсутизм) характерны для проявлений гиперандрогении надпочечникового генеза, общая тучность, зябкость, сухость кожи, вялость — для проявлений гипотиреоза и т. д. Характер телосложения помогает оценить гормональные и обменные нарушения.

Обследование проводят по органам и системам. Выявляют экстрагенитальные заболевания, состояние печени, сердечно-сосудистой системы, почек.

Особое внимание следует обратить на психоэмоциональное состояние. Для женщин с привычным невынашиванием характерны состояние хронического стресса, эмоциональное напряжение, которые, как правило, связаны

с чувством неполноценности, возникающем при неспособности доносить ребенка.

Гинекологический осмотр должен включать осмотр наружных половых органов, осмотр с помощью зеркал и двуручное влагалищное обследование.

Необходимо обращать внимание на характер оволения, выраженность сводов, состояние стенок влагалища. Особое внимание следует уделить осмотру шейки матки. Наличие рубцовых изменений, зияние канала шейки матки указывают на возможность развития истмико-цервикальной недостаточности. Короткая маленькая шейка матки наблюдается при генитальном инфантилизме.

Следует отметить проявление инфекции — эрозии, эндоцервицит, обширные *ovula Naboti* и др. При пальпации матки определяют соотношение величины матки и шейки, размер и положение матки. Маленькая гипопластичная матка наблюдается при генитальном инфантилизме. Увеличение матки может быть связано с наличием миоматозных узлов, аденомиоза. При осмотре придатков матки могут быть обнаружены спаечный процесс, увеличение яичников, опухолевидные образования.

## СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Гистеросальпингография

Гистеросальпингография является первым и необходимым методом исследования. С помощью этого метода выявляют пороки развития матки, наличие внутриматочных синехий, истмико-цервикальную недостаточность, гипоплазию матки. Гистеросальпингографию проводят на 18—22-й день цикла при отсутствии признаков инфекции, изменений в анализах крови, мочи, влагалищных мазках.

Исследование во II фазе менструального цикла позволяет выявить не только анатомические изменения, но и ряд функциональных нарушений, Истмический отдел шейки матки во II фазе цикла сужен за счет действия прогестерона и повышения тонуса симпатической нервной системы. Расширение истмуса может быть обусловлено истмико-цервикальной недостаточностью, а также неполноценной II фазой цикла, снижением уровня прогестерона.

Эти состояния могут быть дифференцированы с по-

мощью адреналино-прогестероновой пробы [Бодяжина В. И. и др., 1973]. При обнаружении при гистеросальпингографии внутриматочных синехий или пороков развития матки целесообразно провести гистероскопию для выяснения характера поражения, обширности синехий, пространственных отношений при пороках развития матки.

### **Тесты функциональной диагностики**

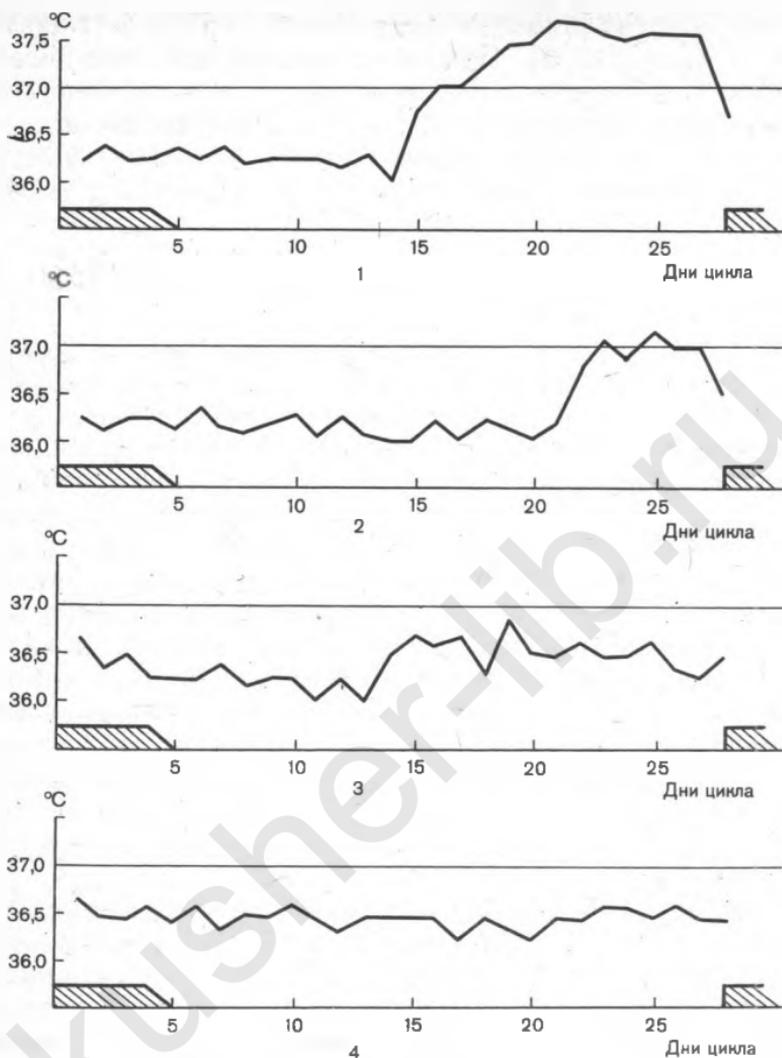
Для определения особенностей менструального цикла и оценки эндокринных влияний проводят обследование с помощью тестов функциональной диагностики.

**Запись базальной температуры.** Женщине предлагают измерять базальную температуру ежедневно утром до туалета и наносить данные на специальный график (рис. 2). При невынашивании беременности вести график базальной температуры следует в течение всего времени обследования и подготовки к беременности, отмечая время приема препаратов, другие виды лечения, а также исследования. Это позволяет оценить влияние терапевтических мероприятий на характер менструального цикла (изменение времени овуляции, длительность фаз цикла и др.) и сопоставить результаты других исследований с особенностями менструального цикла. Кроме того, по графику базальной температуры можно заподозрить наличие ранних сроков беременности.

Повышение базальной температуры в середине менструального цикла более чем на  $0,5^{\circ}\text{C}$  свидетельствует о наличии овуляторного цикла (см. рис. 2,1). Наиболее часто у женщин с привычным невынашиванием обнаруживается двухфазный цикл с неполноценной II фазой. При этом базальная температура может быть двух вариантов.

При первом варианте наблюдается достаточный подъем температуры, но II фаза короткая — от 4 до 6 дней (см. рис. 2,2). Изучение уровня экскреции прегнандиола у женщин с таким циклом показало, что его уровень находится в пределах нормы, но более короткое время. При исследовании эндометрия на 18—22-й день менструального цикла выявлена начальная фаза секреции.

Второй вариант недостаточности заключается в том, что наблюдается едва заметный подъем базальной температуры с медленным спадом, но продолжительность



2. Базальная температура в норме и при неполноценной II фазе менструального цикла.

1 — при нормальном менструальном цикле; 2 — I тип недостаточности II фазы (укорочение II фазы менструального цикла); 3 — II тип недостаточности — низкий подъем базальной температуры во II фазу цикла; 4 — ановуляторный цикл.

его соответствует нормальной II фазе (см. рис. 2,3). При этом варианте недостаточности II фазы овуляция совершается в середине менструального цикла, подъем температуры происходит в то же время, как и в нормальном цикле, но бывает очень небольшим, иногда с перепадами, температура неустойчивая. В моче обнару-

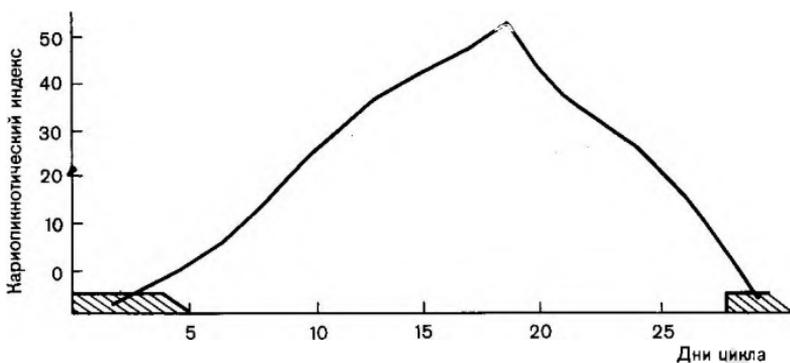
живают низкий уровень экскреции прегнандиола. Нередко количество вырабатываемого прогестерона бывает столь невелико, что по результатам цитологического исследования влагалищного мазка трудно определить наличие II фазы. При биопсии эндометрия при этих вариантах недостаточности II фазы отмечают слабое развитие секреторных изменений.

Нередко при невынашивании овуляторные циклы с неполноценной II фазой чередуются с ановуляторными циклами, которые характеризуются монофазной базальной температурой без подъемов, отсутствием экскреции прегнандиола во второй половине менструального цикла и наличием в эндометрии только пролиферативных изменений.

Клинические проявления гипофункции у больных с невынашиванием могут быть обусловлены как снижением функции гонад, так и поражением органа-мишени — эндометрия, вследствие снижения активности рецепторов, реализующих действие половых гормонов.

Дифференцировать эти состояния позволяет исследование уровня гормонов в крови в различные фазы менструального цикла.

**Цитология влагалищных мазков.** Влагалищный эпителий состоит из нескольких слоев: самый глубокий — слой базальных клеток. Они не расслаиваются и являются наименее зрелыми. Клетки парабазального слоя отличаются многогранной формой, крупными ядрами и межклеточными отростками. Выше него расположен слой промежуточных клеток — более крупных и плоских, с пузырчатым ядром. Затем следует поверхностный слой, состоящий из крупных плоских клеток с пикнотическими ядрами. Для цитологического исследования содержимое влагалища берут шпателем или сомкнутым корнцангом на границе переднего и бокового свода, у шейки матки наносят его на конец предметного стекла. Мазок сразу фиксируют в смеси этилового спирта с эфиром, в течение 10—15 мин окрашивают гематоксилином и 2—3 мин 1% раствором эозина, высушивают, просветляют толуолом и оценивают под микроскопом с иммерсионной системой. Существуют и более простые способы окраски, которые с успехом могут быть использованы в работе. Под влиянием эстрогенов наблюдаются пролиферация и созревание влагалищных клеток, усиливаются рост и дифференциация их. Сначала увеличиваются парабазальные клетки. Дальнейшее их со-



3. Кариопикнотический индекс при нормальном менструальном цикле.

зревание приводит к увеличению поверхностных слоев. При полном созревании появляются ороговевшие клетки с характерными пикнотическими ядрами и прозрачной цитоплазмой. По цитологическим данным, степень эстрогенной насыщенности может быть оценена несколькими методами.

1. Индекс созревания (ИС) представляет собой численное соотношение парабазальных, промежуточных и поверхностных (ороговевающих) клеток. Определяют его при подсчете 100—200 клеток в 5—8 полях зрения и выражают в процентах. ИС обозначается в виде формулы, где слева указано количество парабазальных клеток, посередине — промежуточных и справа — поверхностных. При отсутствии какого-либо вида клеток ставят знак 0.

2. Эозинофильный индекс (ЭИ) выводят путем простого подсчета общего числа слущенных клеток, окрашенных в розовый цвет. При этом исходят из данных о том, что только зрелые клетки принимают розовую окраску.

3. Определение кариопикнотического индекса (КПИ) — это лучший метод оценки действия эстрогенов на клетки влагалищного эпителия. Подсчитывают процент клеток с пикнотическими ядрами в общем количестве поверхностных и промежуточных клеток. Кариопикнотический индекс при нормальном менструальном цикле представлен на рис. 3.

Пик КПИ приходится на 16—18-й день, тогда как пик ЛГ — на 14—15-й день менструального цикла (разница между ними — это время проявления тканевой реакции органа-мишени на гормональные изменения).

Следует отметить, что на цитологию влагалищных мазков существенное влияние оказывает наличие любой местной инфекции, например кольпита, особенно трихомонадного, а также спринцевания, которые изменяют среду влагалища. При исследовании и интерпретации цитологических данных необходимо учитывать все эти обстоятельства и проводить исследования несколько раз.

**Исследование слизи.** Для оценки степени эстрогенной насыщенности организма женщины на протяжении менструального цикла может быть проведено количественное и качественное изучение шеечной слизи. В фолликулярной фазе цикла железы канала шейки матки продуцируют слизистый секрет, количество которого постепенно увеличивается до момента овуляции. Наружный зев постепенно приоткрывается, сохраняя форму, присущую зеву данной шейки матки. Возможно, что зияние наружного зева связано не только с накоплением слизи, но и с изменением тонуса мускулатуры шейки матки.

При осмотре с помощью зеркал расширенное отверстие канала шейки матки имеет вид темного пятна, напоминающего зрачок. Оценивается степень зияния от + до +++++ («феномен «зрачка»). После овуляции зияние наружного зева постепенно уменьшается. Феномен «зрачка» исчезает на 20—25-й день менструального цикла.

Способность шеечной слизи образовывать при высушивании кристаллы в виде листа папоротника легла в основу диагностического теста под названием «феномен кристаллизации». Механизм возникновения кристаллизации шеечной слизи при высушивании обусловлен физико-химическими изменениями в коллоидном и электролитном ее составе, которые происходят в течение менструального цикла под влиянием гормонов.

Слизь для исследования (2—3 капли) наносят на предметное стекло, высушивают на воздухе в течение 10—15 мин, добавляют каплю изотонического раствора хлорида натрия и исследуют под микроскопом. Симптом кристаллизации появляется на 5—7-й день цикла, наиболее выражен в дни овуляции, затем постепенно становится менее отчетливым и перед менструацией исчезает.

На свойстве шеечной слизи к растяжению основан симптом определения длины слизистой нити. Небольшое количество слизи берут корнцангом. При постепенном раздвигании его браншей слизь растягивается в тонкую

нить. Наибольшее натяжение слизи измеряют в сантиметрах. Натяжение слизи постепенно увеличивается начиная с 5-го дня цикла до момента овуляции, составляя в дни овуляции 10—12 см, и постепенно уменьшается к концу менструального цикла. В последние годы в практической работе по оценке характера менструального цикла, эстрогенной насыщенности организма все чаще пользуются так называемым шеечным индексом [Inslер V., 1970], или цервикальным числом (табл. 4).

Таблица 4  
Определение «цервикального числа» [Moghissi K., 1972]

Параметр	Оценка «цервикального числа» в баллах			
	0	1	2	3
Состояние слизи канала шейки матки:				
количество	Нет (—)	0,1 мл (+)	0,2 мл (++)	0,3 мл (+++)
вязкость	Густая, вязкая	Вязкая	Маловязкая	Водянистая
симптом «папоротника»	Нет (—)	Атипичный рисунок (+)	Первичные и вторичные ветви (++)	Третичные и четвертичные ветви (+++)
Длина нити	Менее 1 см	1—4 см	5—8 см	Более 9 см
Клеточность влагалищного мазка (количество клеток в поле зрения)	Более 11	10—6	5—1	3—0

Сумма баллов дает представление о «цервикальном числе». Оно постепенно увеличивается с 5-го дня цикла до момента овуляции, составляя в дни овуляции 10—15 баллов, затем постепенно уменьшается к концу менструального цикла. «Цервикальное число» целесообразно отражать на графике ректальной температуры в соответствии с днями цикла.

Тесты функциональной диагностики являются дополнительными при оценке гормонального статуса организма. Они помогают установить время взятия крови для гормональных исследований.

## Гормональные исследования

С целью оценки уровня гормонов в период менструального цикла исследования следует проводить в I фазе на 7—8-й день цикла, во II фазе — на 21—23-й день цикла. Уровень стероидных гормонов в плазме крови в соответствии с фазами менструального цикла, по данным лаборатории эндокринологии Всесоюзного научно-исследовательского центра охраны здоровья матери и ребенка (ВНИЦОЗМиР), представлен в табл. 5.

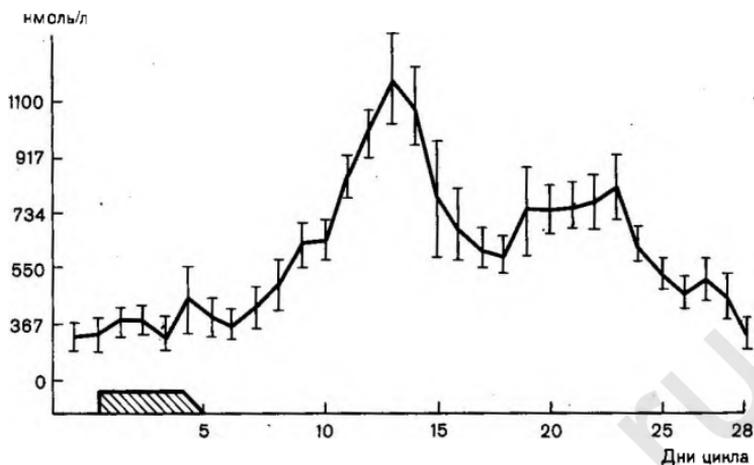
Таблица 5  
Содержание стероидных гормонов в плазме крови

Фаза цикла	Эстрадиол, пмоль/л		Прогестерон, нмоль/л	
	средняя величина	доверительный интервал	средняя величина	доверительный интервал
Ранняя фолликулиновая фаза (7—8-й день цикла)	336	420—271	1,6	1,9—1,4
Середина цикла	1148	1330—985	2,2	2,5—1,6
Середина лютеиновой фазы (22—23-й день цикла)	640	885—465	44,0	52,2—37,2

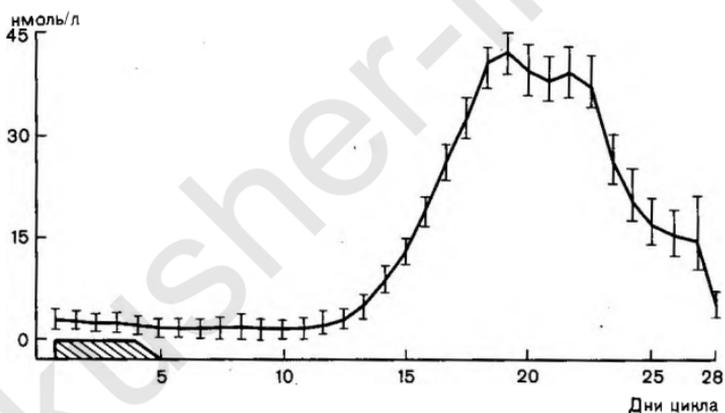
Продукция эстрадиола характеризуется двухфазным увеличением его содержания в крови в течение менструального цикла. В ранней фолликулиновой фазе менструального цикла содержание эстрадиола не превышает 367 нмоль/л (100 пг/мл). Максимальное повышение его уровня отмечается накануне овуляции, что отражает функциональную активность зрелого фолликула.

В последующие дни наблюдается снижение содержания эстрадиола до 422,05 нмоль/л (115 пг/мл). В лютеиновой фазе цикла содержание эстрадиола постепенно увеличивается до цифр, несколько меньших чем уровень гормона накануне овуляции.

Второе увеличение концентрации эстрадиола на 21—22-й день цикла является отражением гормональной активности развивающегося желтого тела яичника. Накануне менструации содержание эстрадиола падает до



4. Типичная кривая секреции эстрадиола в течение менструального цикла.



5. Типичная кривая секреции прогестерона в течение нормального менструального цикла.

уровня, характерного для ранней фолликулиновой фазы цикла (рис. 4).

Содержание прогестерона в фолликулиновой фазе цикла не превышает 15,9 нмоль/л (0,5 нг/мл). Типичная кривая секреции прогестерона представлена на рис. 5. Первое достоверное повышение уровня прогестерона до 47,7 нмоль/л (1,5 нг/мл) отмечается в овуляцию. В последующие дни ранней лютеиновой фазы концентрация прогестерона непрерывно увеличивается, дос-

тигая максимального значения к середине лютеиновой фазы, затем постепенно снижается к менструации.

Уровень прогестерона в плазме крови во II фазе цикла 15,9 нмоль/л (0,5 нг/мл) свидетельствует об овуляции, однако только уровень прогестерона более 31,8 нмоль/л (10 нг/мл) свидетельствует о полноценной функции желтого тела. В табл. 6 показана экскреция стероидных гормонов в фазах нормального менструального цикла по данным ВНИЦОЗМиР.

Таблица 6

Экскреция стероидных гормонов в течение нормального менструального цикла [Орлова В. Г., 1974]

Фаза цикла	Эстрогены, нмоль/сут		Прегнандиол, мкмоль/сут	
	средняя величина	доверительный интервал	средняя величина	доверительный интервал
I фаза (7—8-й день цикла)	48,8 ± 4,5	20,8—66,5	3,3 ± 0,18	1,56—5,92
Середина цикла	171,6 ± 24,2	119,3—273,9	—	—
II фаза (22—23-й день цикла)	129,6 ± 11,4	100,0—168,5	10,98 ± 0,9	8,42—20,28

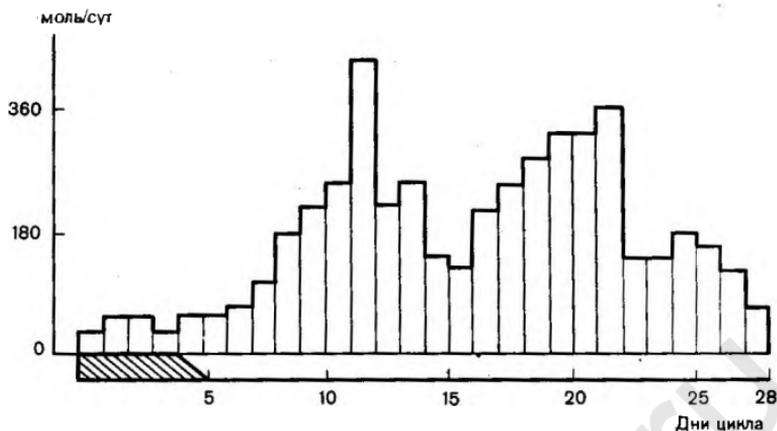
Типичные кривые экскреции суммарных эстрогенов и прегнандиола представлены на рис. 6 и 7.

Для выявления гиперандрогении определяют уровень кортизола в плазме крови, а также уровни экскреции 17-кетостероидов (17-КС), дегидроэпиандростерона (ДЭА) и тестостерона.

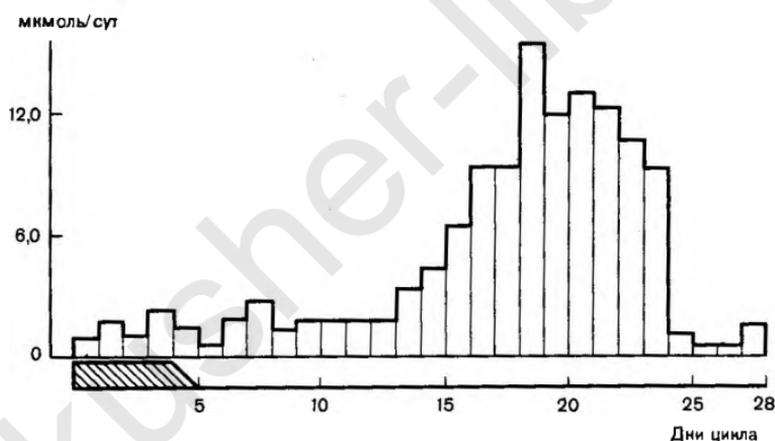
Эти исследования необходимы при наличии у женщин гирсутизма, нерегулярных менструаций, при длительном менструальном цикле и наличии в анамнезе неразвивающихся беременностей или внутриутробной гибели плода неясного генеза.

Типичная кривая секреции кортизола представлена на рис. 8.

Обращает на себя внимание то, что наиболее высокий уровень кортизола наблюдается в ранние утренние часы, это следует иметь в виду при назначении лекарственной терапии. Глюкокортикоиды при необходимости следует назначать на ночь, чтобы пик их действия совпал с пиком секреции кортизола.

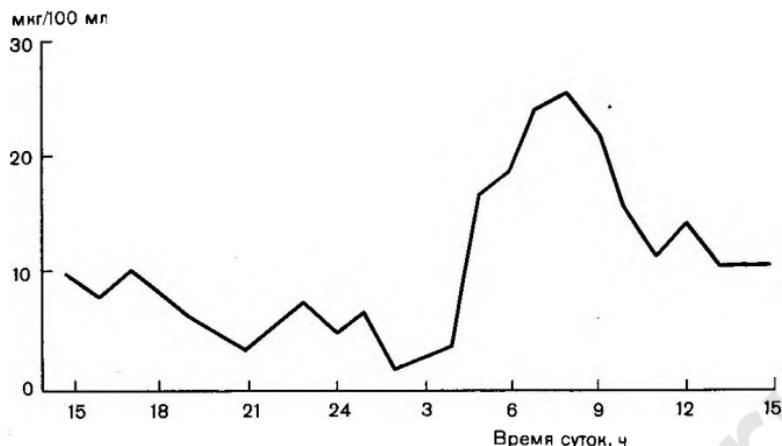


6. Типичная кривая экскреции суммарных эстрогенов в течение нормального менструального цикла.



7. Типичная кривая экскреции прегнандиола в течение нормального менструального цикла.

При исследовании уровня экскреции 17-КС в моче полученные результаты необходимо сравнивать с нормативными показателями уровня 17-КС в данной лаборатории. При определении показателей 17-КС выше нормативных у женщины с невынашиванием беременности необходимо провести дексаметазоновую пробу для дифференциальной диагностики гиперандрогении яичникового и надпочечникового генеза. Проба основана на том,



#### 8. Уровень экскреции кортизола в зависимости от времени суток.

что введение препаратов глюкокортикоидного действия (преднизолон, дексаметазон), тормозящих секрецию АКТГ, приводит к быстрому и значительному снижению выделения с мочой 17-КС при гиперандрогении надпочечникового генеза.

Принимая во внимание, что у женщин с невынашиванием беременности менструальный цикл двухфазный и содержание прогестерона существенно меняются в зависимости от фазы цикла, пробу с дексаметазоном следует проводить в середине I фазы, т. е. на 5—7-й день цикла, когда выявляется преимущественно надпочечниковая секреция прогестерона. Применяются две пробы — малая и большая.

При малой пробе дексаметазон назначают в дозе 0,5 мг каждые 6 ч на протяжении 3 сут. За 3 сут до пробы, на 2—3-й сутки после введения дексаметазона, определяют суточную экскрецию 17-КС.

Большая проба состоит в назначении дексаметазона в дозе 2 мг каждые 6 ч в течение 3 сут (8 мг/сут). Методика проведения та же, что и малой пробы. При положительной дексаметазоновой пробе отмечается снижение содержания 17-КС более чем в 2 раза (на 50% и более) по сравнению с исходной величиной, что наблюдается при адреногенитальном синдроме.

В лаборатории эндокринологии ВНИЦОЗМиР проба с дексаметазоном проводится по следующей схеме [Орлова В. Г., 1974].

День цикла	Доза дексаметазона	Сбор суточной мочи
5-й	—	+
6-й	0,5 мг 4 раза в сутки	—
7-й	0,5 мг 4 » » »	—
8-й	0,5 мг 3 » » »	—
9-й	0,5 мг 2 » » »	+
10-й	0,25 мг 2 » » »	—
11-й	0,125 мг 2 » » »	—

При положительной пробе последняя доза препарата (0,125 мг 2 раза в сутки) не меняется до исследования уровня 17-КС на 22-й день изучаемого цикла и на 7-й день следующего менструального цикла. После исследования окончательно устанавливают дозу препарата или отменяют его.

При гиперандрогении яичникового генеза и синдроме Иценко—Кушинга снижение уровня 17-КС практически не происходит или он снижается незначительно. Следует отметить, что для невынашивания беременности характерны стертые формы гиперандрогении, которые вне беременности не всегда выявляются. При подозрении на гиперандрогению необходимо определение 17-КС в динамике на протяжении беременности.

Уровень экскреции ДЭА составляет в норме 10% от суммарных 17-КС и составляет в среднем от 3,1 мкмоль/сут (0,56 мг/сут) с колебаниями от 2,08 до 4,2 мкмоль/сут (0,2—1,2 мг/сут).

### **Бактериологическое и вирусологическое исследование вне беременности**

При наличии в анамнезе хронического воспалительного процесса, прерывания беременности с явлениями хориоамнионита, осложнениях воспалительного характера после родов или выкидышей, подозрении на истмико-цервикальную недостаточность рекомендуется бактериологическое исследование содержимого влагалища, шейки матки, а в ряде случаев и полости матки. Это исследование проводят не только для выделения хронической бактериальной инфекции как причины невынашивания беременности, но также для определения чувствительности микрофлоры к антибиотикам и подбора соответствующей этиотропной терапии.

Для микробиологического исследования содержимое влагалища и канала шейки матки берут стерильным

ватным тампоном, который затем помещают в стерильную пробирку. Собранный материал направляют в бактериологическую лабораторию в ближайшие 2—3 ч. В случае обнаружения в посевах этиологически значимых микроорганизмов условно-патогенной группы ответ может быть получен на 3—4-е сутки.

Одновременно с бактериологическим целесообразно бактериоскопическое исследование отделяемого половых путей. Для бактериоскопии берут мазки из канала шейки матки, влагалища и уретры на два стекла. Первый мазок окрашивают по Грамму для исключения гонококковой инфекции, второй — по Романовскому—Гимзе для выявления трихомонад. Данные бактериоскопии отделяемого половых путей помогают определить качественный состав микробной флоры, количество лейкоцитов, состав эпителиальных клеток, что может в некоторой степени характеризовать выраженность воспалительного процесса.

При подозрении на инфекцию мочевыделительной системы показано бактериологическое исследование мочи. После туалета наружных половых органов в стерильную пробирку собирают среднюю порцию мочи (без катетера). Пробирку плотно закрывают пробкой. Для исследования достаточно 1—2 мл мочи. Бактериурия считается истинной при наличии  $10^5$  и более колониеобразующих единиц (КОЕ/мл).

Для выявления хронического воспалительного процесса почек одновременно с бактериологическим исследованием мочи целесообразно провести исследование мочи по Нечипоренко. Для этого после туалета наружных половых органов собирают в пробирку среднюю порцию утренней мочи в количестве не менее 10 мл. О наличии воспалительного процесса свидетельствует выявление в моче более 2500 лейкоцитов и более 1000 эритроцитов.

При подозрении на токсоплазмоз исследование проводят в специализированной лаборатории. Определяют реакцию связывания комплемента (РСК), реакцию иммунной флюоресценции (РИФ), реакцию Сейбина—Фельдмана (РСФ) и внутрикожную пробу [ВОЗ, 1982]. Антитела, выявляемые при РСК, обнаруживаются через 10—12 дней после заражения и сохраняются в крови 2—4 года.

Реакция иммунной флюоресценции позволяет определить антитела, которые образуются очень рано и дер-

жатысь дольше, чым антитела, выявляемыя пры РСК. Сущность реакции заключаецца ў обнаружэнні спецыфічных антител з дапамогай токсоплазмознага антигена і маркіраванай сывороткі. Реакцыя Сейбіна—Фельдмана складаецца ў тым, што пад дзеяннем антител токсоплазмы захоўваюць сваю форму і не пракарашчваюцца.

Результаты даследавання следуе ацэніваць наступным чынам.

1. Пры станоўчай внутрыкожнай прабе і станоўчых сералагічных рэакцыях у нізкіх титрах інфекцыя павінна быць ацэненая як старая, хронічная. Пры такіх паказатэлях рыска заражэння плода няма. У выпадку калі ў жанчыны няма прывычнага невынашвання, лячэнне вонкі бярэменнасці не праводзяць.

2. Калі ўсе прабы адмоўныя, жанчына лічыцца серанегатывнай (токсоплазма няма). У такіх выпадках перыядычна вонкі і пры бярэменнасці следуе накіраваць жанчыну на паўторнае даследаванне.

3. Пры выяўленні ў серанегатывных жанчын станоўчых праб пры паўторным абарачэнні следуе лічыць іх заражэннымі і праводзіць лячэнне.

4. Адмоўная внутрыкожная праба пры станоўчых сералагічных рэакцыях дае аснову падозраванню на свежэе інфіцаванне. Выяўленне ІgM-антител ці павелічэнне титра антител пацвярджае свежую інфекцыю і неабходнасць правядзення спецыфічнай хіміятэрапіі. Лячэнне рэкамендуецца праводзіць вонкі бярэменнасці.

### **Імуналагічныя даследаванні**

У жанчын з невынашваннем бярэменнасці цэласообразна правядзенне імуналагічных даследаванняў. Неабходна памятаць, што лячэнне антыбіётыкамі і некаторыя фізіятэрапеўтычныя працэдуры вядуць да зніжэння паказатэляў клеточнага і гумаральнага імунітэта. Пэрыяд востанавлення паказатэляў імунітэта да ісходнага ўзрэння разлічны — ад 3 да 6 мес, таму імуналагічнае даследаванне павінна праводзіцца да лячэння. Пры выяўленні зніжэнных паказатэляў імунных рэакцый лячэнне антыбіётыкамі лепш праводзіць пасля імунарэгулюючай тэрапіі. Рэкамендаваць бярэменнасць следуе не раней чым востанавяцца паказатэлі актывнасці клеточнага і гумаральнага імунітэта, так як адекватная імунная рэакцыя арганізма

необходима для нормального течения беременности.

Наиболее информативны следующие тесты.

1. Определение Т-лимфоцитов (процент Е-РОК). В норме этот показатель составляет  $47,3 \pm 6,2\%$ . У женщин с невынашиванием беременности отмечается достоверное снижение его до  $17,1 \pm 4,6\%$ .

2. Определение бласттрансформации лимфоцитов к фитогемагглютиниону (ФГА) и конквалину А. У женщин с ненарушенной репродуктивной функцией эти показатели составляют  $51,8 \pm 8,4$  и  $58,4 \pm 12,3\%$ , при невынашивании беременности —  $34,4 \pm 9,7$  и  $28,1 \pm 4,8\%$  соответственно.

3. Активность иммуноглобулинов В-лимфоцитов. При ненарушенной репродуктивной функции активность IgA составляет  $212,3 \pm 80,4$  ЕД, IgM —  $160,3 \pm 64,2$  ЕД, IgG —  $221,0 \pm 46,8$  ЕД, при невынашивании беременности IgA —  $41,6 \pm 11,3$  ЕД, IgM —  $43,8 \pm 5,6$  ЕД, IgG —  $61,1 \pm 14,3$  ЕД.

4. Определение сывороточного интерферона является показателем противовирусной защиты организма. У женщин с нормальной репродуктивной функцией уровень интерферона составил  $26,1 \pm 3,9$  ЕД, при невынашивании беременности  $14,4 \pm 2,8$  ЕД.

Помимо исследований, отражающих состояние клеточного и гуморального иммунитета при невынашивании беременности, необходимы специальные серологические исследования для выявления сенсibilизации к эритроцитарным антигенам. При резус-отрицательной принадлежности крови должно быть проведено исследование крови на резус-антитела. При наличии резус-антител в крови вопрос об обследовании и лечении женщины в связи с невынашиванием беременности решается индивидуально в зависимости от тяжести анамнеза, причин невынашивания, сопутствующих осложнений и фенотипа крови супруга по резус-фактору. При наличии у женщин 0 (I) группы крови необходимо исследование на групповые иммунные антитела. При выявлении АВ0-сенсibilизации у женщины с невынашиванием после определения основной причины прерывания беременности лечение проводят одновременно с десенсibilизирующей и общеукрепляющей терапией.

### **Генетическое обследование**

При наличии в анамнезе прерываний беременности в ранние сроки, мертворождений неясного генеза, пороков развития плода целесообразно генетическое обследо-

дование в условиях медико-генетической консультации или в специализированной лаборатории.

Генеалогическое обследование супружеской пары проводят по инструкции Министерства здравоохранения СССР (1974). У супружеских пар с невынашиванием беременности нередко выявляют отягощенную родословную с указанием в анамнезе ближайших родственников на самопроизвольные выкидыши, бесплодие, рождение детей с аномалиями развития.

Одним из информативных тестов генетического исследования является дерматоглифика. Выяснение особенностей дерматоглифики способствует более глубокому анализу генетической природы заболевания и позволяет определить наиболее информативный комплекс отклонений в структуре кожного рисунка пальцев и ладоней человека. Согласно данным литературы, формирование кожного рисунка ладоней происходит на 3—4-м месяце внутриутробного развития в соответствии с хромосомными влияниями. Особенности узоров обусловлены влиянием генов родителей или хромосомными aberrациями у плода. При ряде заболеваний имеются однотипные особенности дерматоглифики, которые могут быть использованы с диагностической целью. Проводят анализ рисунка кожи концевых фаланг пальцев, пальцевых и осевых трирадиусов, пальцевого гребешкового счета, окончания главных ладонных линий, четырехпальцевой борозды с ее вариантами и др.

На пальцах кисти по классификации Генри различают три типа узоров: дуги (простые и шатровые), петли (радиальные и ульнарные), завитки. Для людей с ненарушенной репродуктивной функцией характерно разнообразие папиллярного рисунка. Точки соприкосновения трех потоков папиллярных линий, идущих под углом  $120^\circ$  друг к другу, образуют трирадиусы. Ладони характеризуются наличием четырех подпальцевых трирадиусов, пятый (проксимальный) расположен около складок запястья. С помощью трирадиуса удастся различать типы кожных узоров и сосчитать количество гребешков от трирадиуса до центра узора или между двумя трирадиусами, т. е. провести гребешковый счет.

Диагностическое значение имеет также угол (АТД), образованный в результате соединения прямыми линиями проксимального трирадиуса и двух подпальцевых (под II и V пальцами). В норме он равен или меньше  $45^\circ$ . При дерматоглифическом анализе рекомендуется про-



9. Ладонь женщины.

а — с нормальной репродуктивной функцией; б — с привычным невынашиванием беременности (поперечная 4-пальцевая борозда).

водить исследование на обеих руках. В настоящее время используется несколько методов количественной оценки дерматоглифических признаков. Количественная характеристика дерматоглифических данных включает следующие показатели: дуги, ульнарные петли, радиальные петли, завитки, гребневой ладонный и пальцевой счет, угол АТД.

При невынашивании беременности выявлены некоторые особенности дерматоглифики. Радиальные петли встречаются на пальцах кисти чаще, чем в контроле. Мономорфные руки по ульнарным петлям наблюдаются в 2 раза чаще, чем в контроле. На ладонях чаще отмечается осевой трирадиус и угол АТД больше  $60^\circ$ ; при невынашивании в 10 раз чаще встречается межпальцевой дополнительный трирадиус. Часто находят укорочение главной ладонной линии Д. Чаще, чем в контроле, выявляются «чистые» формы и варианты четырехпальцевой борозды (рис. 9 а, б).

Простота, доступность и информативность дерматоглифики позволяют считать это исследование методом экспресс-диагностики невынашивания беременности наследственного характера — первого звена в сложном диагностическом комплексе генетических исследований [Бельцева Н. А., Оввади Т. И., 1982]. Особенности дерматоглифики у женщин с невынашиванием беременности диктуют необходимость более углубленного цитогенетического обследования супругов.

### **Ультразвуковое исследование**

В последние годы в акушерской практике большое значение имеет ультразвуковая диагностика состояния органов малого таза вне и во время беременности.

Диагностические параметры ультразвука не оказывают отрицательного влияния на организм женщины и плода. Большинство ультразвуковых диагностических приборов работает в импульсном режиме, поэтому время облучения исследуемого объекта уменьшается во много раз.

Ультразвуковое исследование органов малого таза позволяет четко визуализировать матку, шейку матки, яичники. По данным Л. С. Персианинова и В. Н. Демидова (1982), средние размеры матки вне беременности составляют: длина  $6,7 \pm 0,6$  см, переднезадний размер  $3,6 \pm 0,3$  см, ширина  $5,1 \pm 0,8$  см. Размеры матки у рожав-

ших женщин несколько больше, чем у нерожавших. По данным ультразвукового сканирования, прерывание беременности в ранние сроки не отражается на величине матки. Выявлена определенная зависимость размеров матки от фазы менструального цикла: в конце II фазы матка несколько увеличивается.

Применение серой шкалы позволяет в большинстве наблюдений визуализировать шейку матки, которая на эхограмме имеет вид нечетко очерченного образования цилиндрической или конической формы, соединенного под углом с телом матки. В норме длина шейки матки равна 2—3,5 см, ширина — в среднем составляет  $1,67 \pm 0,23$  см. Ширина шейки матки свыше 1,9 см свидетельствует о наличии истмико-цервикальной недостаточности [I. Brooke et al., 1981]. Однако в каждой лаборатории функциональной диагностики должна быть установлена своя норма, так как при использовании различных ультразвуковых аппаратов размеры матки на экране могут различаться.

При ультразвуковом исследовании вне беременности могут быть обнаружены пороки развития матки (две матки, двурогая матка). Перегородка в матке и седловидная матка при ультразвуковом исследовании практически не выявляются.

Эхография является информативным методом оценки недоразвития матки. При невынашивании беременности чаще всего отмечается гипоплазия матки. При гипопластической матке при ультразвуковом исследовании можно выявить уменьшение объема матки, однако отношение длины матки к шейке составляет 2:1 или более, т. е. является таким же, как в норме. При инфантильной матке уменьшены ее размеры и нарушены пропорции между телом и шейкой: тело матки относительно меньше шейки, которая кажется удлиненной.

До беременности при ультразвуковом исследовании могут быть выявлены миоматозные узлы, опухолевидные образования в яичниках.

#### **ЛЕЧЕНИЕ ВНЕ БЕРЕМЕННОСТИ ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ**

Для большинства женщин с невынашиванием беременности характерно такое психоэмоциональное состояние, которое может быть охарактеризовано как хронический стресс. Первым звеном лечебно-профилактических

мероприятий является создание охранительного психоэмоционального режима и уверенности в необходимости и эффективности проводимых лечебных мероприятий. В этот период можно рекомендовать занятия оздоровительной гимнастикой, пребывание на свежем воздухе, занятия спортом и др. После обследования и определения причин невынашивания беременности проводят комплексную терапию и рациональную подготовку к беременности.

### **Гипофункция яичников**

Лечение вне беременности женщин с невынашиванием гормонального генеза следует проводить под контролем графиков базальной температуры.

При гипофункции яичников, но сохраненной овуляции может быть рекомендована циклическая гормональная терапия половыми стероидами. Эта терапия должна быть в таких дозах, чтобы не подавлять собственную продукцию гормонов, но должна стимулировать пролиферативные и секреторные изменения в эндометрии, обеспечивая более благоприятные условия для имплантации зародыша. Продолжительность терапии не более 2—3 циклов. С 5—7-го по 14-й день менструального цикла назначают микрофоллин в дозе 0,05 мг в сутки, с 15-го по 18-й день — сочетание микрофоллина в той же дозе и прогестерона по 10 мг внутримышечно (Sol. Progesteroni oleasae 0,5% 2,0), а с 18-го по 26-й день — только прогестерон по 10 мг в сутки.

Ежедневное введение прогестерона можно заменить введением пролонгированного препарата — 17 $\alpha$ -оксипрогестерона капроната, который вводят в дозе 1 мл 12,5% раствора на 15-й и 2 мл на 21-й день цикла. Доза прогестерона 15—20 мг соответствует суточной потребности организма женщины.

При хорошей эстрогенной насыщенности (нормальный КПИ, положительный феномен «зрачка» арборизации слизи, нормальный уровень эстрогенов) можно рекомендовать лечение только во II фазе цикла гестагенами (прогестероном или 17 $\alpha$ -оксипрогестерона капронатом). Начинать лечение гестагенами следует после овуляции, которая определяется по подъему базальной температуры (16—18-й день цикла). Назначение гестагенных препаратов до овуляции может привести к ее ингибированию. В настоящее время вместо прогестерона

используют таблетированные синтетические гестагены. Наилучшим из них является норколут, содержащий 5 мг норэтистерона.

В случае циклической терапии норколутом с эстрогенами лечение проводят по следующей схеме. С 5-го дня цикла назначают микрофоллин по 0,05 мг в сутки в течение 10—12 дней (до появления пика овуляции по графику базальной температуры), а с 18—20-го дня — норколут по 0,005 г (1 таблетка) 2 раза в сутки в течение 8 дней. В случае применения норколута его применяют в той же дозе с 16-го по 25-й день цикла, а при поздней овуляции — с 18—20-го дня цикла в течение 6—8 дней.

Имеются сообщения о хорошем клиническом эффекте норколута. Вместе с тем при подготовке к беременности более эффективен прогестерон. По данным J. Botella-Llusiá (1973), этистерон и другие синтетические гестагены вызывают стромальный рост клеток эндометрия и меньше воздействуют на развитие желез, секреция которых чрезвычайно важна для имплантации и питания зародыша. Кроме того, назначать эти препараты в тот цикл, когда рекомендуется беременность, нецелесообразно, так как они могут неблагоприятно влиять на зародыш. В последние годы вместо прогестерона в цикле, в котором планируется беременность, назначают туринал. В качестве подготовки эти препараты менее эффективны, чем прогестерон. Их назначают в дозе 5 мг (1 таблетка) 2—3 раза в день с 16—18-го дня цикла (лучше через 2 дня после подъема базальной температуры). В случае наступления беременности в этом цикле дозу туринала уменьшают постепенно до 1 таблетки в день.

Наряду с применением гормональных препаратов целесообразно назначение аскорбиновой кислоты по 0,1 г 3 раза в день после еды и фолиевой кислоты по 0,002 г 3 раза в день во II фазе цикла.

В последние годы для лечения больных с невынашиванием эндокринного генеза и для подготовки к беременности успешно применяют стимуляцию овуляции клостильбегитом или кломифенцитратом.

Рациональной основой лечения недостаточности II фазы является обеспечение полноценной овуляции, так как у большинства женщин неполноценность лютеиновой фазы является следствием недостаточного созревания фолликула [Беттендорф Г. и др., 1976]. Механизм стимуляции овуляции кломифенцитратом можно схема-

тически представить следующим образом. Кломифена цитрат, конкурируя с  $17\beta$ -эстрадиолом, блокирует эстрогенозависимые рецепторы в гипоталамусе, который теряет способность реагировать на эндогенные эстрогены. По механизму отрицательной обратной связи усиливаются синтез и высвобождение в кровоток гипофизарных гонадотропинов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов), что обеспечивает стимуляцию созревания фолликулов и синтеза эстрогенов. После достижения критического уровня эстрогенов в крови, по механизму обратной положительной связи, дается сигнал к началу циклического овуляторного пика ЛГ. К этому времени заканчивается блокирующее действие кломифенцитрата на эстрогеновые рецепторы в гипоталамусе, и он вновь реагирует на эндогенный стероидный сигнал.

При невынашивании беременности к лечению кломифенцитратом следует относиться осторожно, так как у большинства из них овуляция происходит до лечения. Прибегать к этому виду терапии следует при частых ановуляторных циклах и выраженной неполноценной II фазе менструального цикла. Лечение назначают в дозе 50 мг с 5-го цикла 1 раз в сутки в течение 5 дней. В первом и втором циклах беременность не рекомендуется.

Побочные явления при применении кломифенцитрата наблюдаются редко и в основном при использовании больших доз. Наиболее частыми осложнениями являются увеличение яичников и образование кист [Kistner R., 1968].

Редко могут быть жалобы на боли внизу живота, неприятные ощущения в молочных железах, тошноту, головную боль. После отмены препарата все эти явления исчезают.

Для правильной оценки эффективности терапии кломифенцитратом, определения времени овуляции, а в дальнейшем и беременности необходим систематический контроль за характером базальной температуры, результатами цитологического исследования влагалищных мазков, данными гормональных исследований. Для диагностики наиболее тяжелого осложнения после стимуляции овуляции — гиперстимуляции яичников — целесообразно проведение ультразвукового контроля и определения экскреции эстрогенов. Увеличение экскреции эстрогенов более 500—800 мкг/сут [Jewelewicz R., 1975]

свидетельствует о значительной гиперстимуляции яйчников.

В случае отсутствия овуляторного пика (о чем судят по графику базальной температуры) на 14—15-й день цикла при хорошей эстрогенной насыщенности организма целесообразно введение хориального гонадотропина в дозе 5000 ЕД. При отсутствии овуляции введение ХГ можно повторить через 1—2 дня в той же дозе. В этих случаях хориогонин дополняет или заменяет выброс ЛГ.

Клинически успешной может быть терапия комбинацией эстроген-гестагенными препаратами (типа бисекурина, нон-овлона и др.). Терапию осуществляют по схеме с 5-го дня цикла в течение 21 дня.

После менструации или менструальноподобной реакции проводят повторный курс. В период терапии эстрогенгестагенными препаратами тормозится овуляция. После отмены препарата наступает полноценная овуляция и происходит развитие полноценного желтого тела, что обеспечивает секреторную трансформацию эндометрия и подготовку его для имплантации зародыша. Этот вид терапии может быть использован у больных с неполноценной II фазой менструального цикла. При ановуляции этот вид подготовки к беременности неэффективен.

### **Гиперандрогения надпочечникового генеза (стертые формы аденогенитального синдрома)**

Патогенетически обоснованной терапией при аденогенитальном синдроме является терапия глюкокортикоидами. Под влиянием преднизолона или дексаметазона тормозится продукция АКТГ, что способствует уменьшению продукции андрогенов и проявляется снижением уровня экскреции 17-КС. Лечение вне беременности надо начинать с проведения дексаметазоновой пробы. Иногда в ответ на пробу нормализуются показатели гонадотропной функции гипофиза, происходят полноценная овуляция и развитие полноценного желтого тела с хорошей реакцией эндометрия. Если беременность после пробы не наступила, то лечение дексаметазоном или преднизолоном необходимо продолжать длительное время. Дозу препарата подбирают строго индивидуально в зависимости от уровня экскреции 17-КС, который контролируют на протяжении всего лечения и в дальнейшем при беременности. Принцип терапии состоит в том, что в начале

лечения назначают большую дозу, приводящую к нормализации уровня экскреции 17-КС, а затем дозу дексаметазона или преднизолона постепенно уменьшают до минимальной, при которой уровень экскреции 17-КС соответствует нормальному.

Как правило, при стертых формах аденогенитального синдрома, которые чаще всего наблюдаются у больных с невынашиванием беременности, достаточно назначение дексаметазона в дозе 0,5 мг (1 таблетка) или 0,375 мг ( $\frac{3}{4}$  таблетки) в течение 3—5 дней, а затем снижение дозы до 0,25 мг ( $\frac{1}{2}$  таблетки). При нормализации уровня 17-КС дозу дексаметазона уменьшают до 0,125 мг ( $\frac{1}{4}$  таблетки). Необходимо предупредить больную, что дексаметазон надо принимать после еды, так как препарат может раздражать желудочно-кишечный тракт, вызывать развитие гастрита, язвенной болезни желудка. При однократном приеме глюкокортикоидов целесообразно назначать их на ночь.

В большинстве случаев в ответ на снижение уровня андрогенов наступают нормальная овуляция и беременность. В случае отсутствия полноценной овуляции лечение дексаметазоном вне беременности можно сочетать со стимуляцией овуляции кломистилбегитом: с 5-го дня цикла в дозе 50 мг в сутки в течение 5 дней под контролем базальной температуры и других тестов функциональной диагностики.

**При дисфункции коры надпочечников с нарушением стероидогенеза** по типу повышения уровня ДЭА патогенетической терапией также является лечение дексаметазоном. У таких больных синдром вирилизации, как правило, отсутствует, имеется женский фенотип. Менструальный цикл 30 дней и более и нередко в анамнезе отмечаются неразвивающиеся беременности.

Принцип лечения такой же, как и при гиперандрогении с увеличением уровня экскреции 17-КС. После назначения дексаметазона показатели экскреции ДЭА нормализуются очень быстро. Одновременно с контролем уровня ДЭА необходимо определять экскрецию 17-КС, чтобы не вызвать угнетения функции коры надпочечников. Подбирают оптимальную дозу глюкокортикоидов так, чтобы экскреция 17-КС сохранялась на средних нормальных показателях.

**При гиперандрогении яичникового генеза** лечение дексаметазоном, как правило, не дает эффекта, хотя уровень андрогенов может снизиться за счет угнетения

продукции надпочечников. Особенно заметно это при смешанной гиперандрогении надпочечникового и яичникового генеза. Чаще всего при гиперандрогении яичникового генеза (синдром Штейна—Левенталь) наблюдается бесплодие. Невынашивание может быть только при стертых формах заболевания. Лучшей подготовкой к беременности является стимуляция овуляции кломифен цитратом (кlostильбегит) по приведенной выше схеме. Одновременно может быть назначен дексаметазон для снижения суммарного уровня экскреции 17-КС.

Во всех случаях гиперандрогении лечение надо продолжать и в случае наступления беременности. Прекращение терапии может спровоцировать прерывание беременности.

**Генитальный инфантилизм.** При генитальном инфантилизме имеются признаки гипофункции яичников, которые обусловлены нарушением рецепторного звена в эндометрии. Гормональная терапия в большинстве случаев эффекта не дает. Циклическую терапию необходимо сочетать с физическими методами воздействия, стимулирующими функцию матки и яичников. При этом следует исходить из правила: чем тяжелее проявления генитального инфантилизма, тем более шадящим должно быть воздействие физических факторов.

Исследования, проведенные С. Ф. Иловайской в отделении невынашивания беременности ВНИЦОЗМиР, показали, что при электрофорезе меди, иглорефлексо-терапии и гипербаротерапии можно добиться больших успехов. Может быть использована электростимуляция шейки матки в виде 2—3 последовательных курсов терапии. Рекомендуется также санаторно-курортное лечение.

### **Подготовка к беременности женщин с невынашиванием инфекционного генеза**

Если в анамнезе имеется прерывание беременности, осложненное хориоамнионитом, эндометритом или воспалительным процессом придатков матки, то для подготовки к последующей беременности необходимо проведение антибактериальной терапии с учетом чувствительности микрофлоры половых путей пациентки к антибиотикам. При невозможности выявления бактериального агента следует помнить, что наибольшее значение в прерывании беременности осложненной инфекцией играют граммотри-

цательные палочки семейства энтеробактерий (клебсиеллы, эшерихии, протей и др.) и микоплазмы.

Препаратами выбора при этих видах инфекций являются антибиотики широкого спектра действия тетрациклинового ряда. Целесообразно лечить одновременно обоих супругов. Лечение следует проводить с 1-го по 7-й день менструального цикла. Может быть назначен тетрациклин в дозе 0,2 г 4 раза в сутки в сочетании с нистатином в дозе 500 000 ЕД 4 раза в сутки или леворином в дозе 0,5 г 3 раза в день. При непереносимости тетрациклина можно назначить линкомицин по 0,5 г 4 раза в сутки за 1—2 ч до еды.

Антибиотики рекомендуется сочетать с бисептолом в дозе по 1—2 таблетки 2 раза в сутки в те же дни. После окончания лечения повторяют контрольное бактериологическое исследование, но не раньше чем через 2—3 нед.

После антибактериального лечения целесообразно назначить физиотерапию. Может быть рекомендовано лечение ультразвуком по методу Старцевой (до 15 процедур на цикл). С целью стимуляции эстрогенных рецепторов эндометрия и улучшения трофики тканей рекомендуется электрофорез меди с 5-го дня цикла (20—25 процедур). Женщинам с воспалительным генезом невынашивания, миомой матки и эндометриозом может быть рекомендован электрофорез цинка с 5-го дня цикла (20—25 процедур). При спаечном процессе в комплекс терапии можно включить свечи с лидазой или ронидазой с 1-го по 7-й день цикла.

Антибактериальное и противовоспалительное лечение следует проводить в течение 2—3 менструальных циклов. Принимая во внимание то, что после антибактериального лечения и физиотерапии реакции клеточного и гуморального иммунитета угнетены, не следует рекомендовать беременность в течение 2—3 ближайших циклов. Через 2—3 цикла после интенсивного антибактериального и противовоспалительного лечения необходимо исследовать клеточный и гуморальный иммунитет. При снижении иммунитета рационально проведение иммунорегулирующей терапии.

Из всех известных в настоящее время средств иммунорегулирующей (вернее иммуностимулирующей) терапии наибольшего внимания заслуживает левамизол (действующее вещество препарата декарис). Левамизол восстанавливает функцию эффекторных клеток клеточно-

зависимого иммунного ответа, способствует дифференцировке Т-клеток. В терапевтической дозе он только корригирует пониженную функцию Т-лимфоцитов. Влияние на нормально действующую иммунную систему оказывают дозы, намного превышающие терапевтические.

Таким образом, назначение левамизола оправдано только при снижении функции Т-лимфоцитов. Препарат эффективен при хронических инфекциях и ряде вирусных инфекций (герпес, цитомегаловирус и др.). Его назначают в дозе 2,5 мг/кг; максимальная суточная доза не более 150 мг. Длительность лечения определяется показателями активности Т-лимфоцитарной системы, переносимостью препарата и устанавливается строго индивидуально с учетом реакций организма.

Одновременно необходимо назначать десенсибилизирующие средства для уменьшения побочного действия левамизола, которое может выражаться в повышении температуры тела и появлении сыпи. Как показали наши исследования [Демидова Е. М., 1985], лечение левамизолом в течение 2—3 циклов нормализует функцию Т-лимфоцитов у женщин с невынашиванием и в дальнейшем способствует более благоприятному течению беременности.

Воспалительный процесс половых органов часто сопровождается гипофункцией яичников, поэтому лечение должно проводиться под контролем гормональных исследований или тестов функциональной диагностики. При выявлении гипофункции и неполноценной II фазы менструального цикла, как заключительный этап подготовки к беременности должно быть проведено гормональное лечение с целью достижения овуляции, полноценной II фазы цикла и лучшей имплантации зародыша. Метод терапии выбирают в зависимости от выраженности гормональной недостаточности.

При наличии хронических инфекционных заболеваний, таких, как хронический тонзиллит, хронический пиелонефрит, токсоплазмоз, листериоз и др., больные вне беременности должны быть направлены к соответствующим специалистам для обследования и лечения. Только после лечения и заключения специалиста (отоларинголог, уролог или инфекционист) о том, что у больной наступила стойкая ремиссия, может быть поставлен вопрос о беременности.

## Лечение вне беременности истмико-цервикальной недостаточности

При выявлении истмико-цервикальной недостаточности лечение вне беременности должно быть индивидуальным в зависимости от ее причин.

При грубых анатомических изменениях шейки матки, обусловленных старыми разрывами (если это единственная причина невынашивания), необходимо рекомендовать оперативное лечение вне беременности (пластика шейки матки).

До хирургического вмешательства необходимы тщательное бактериологическое исследование и профилактическое антибактериальное лечение, так как при истмико-цервикальной недостаточности в большинстве случаев полость матки инфицирована в связи с отсутствием запирающей функции истмического отдела шейки матки.

Впервые вне беременности операцию на шейке матки по поводу истмико-цервикальной недостаточности предложили А. F. Lach и S. R. Lach (1950). Операция состоит в иссечении овального лоскута ткани с целью удаления рубцовой ткани на месте разрыва для того, чтобы восстановить фиброзномышечную целостность шейки матки.

В настоящее время известно несколько модификаций метода Лаша. Оригинальный метод реконструктивно-пластической операции на шейке матки предложен В. И. Ельцовым-Стрелковым и соавт. (1979). Операция состоит из пяти этапов.

Первый этап — рассечение шейки. Шейку матки фиксируют за переднюю и заднюю губы пулевыми щипцами, максимально низводят и рассекают рубцовые ткани, располагающиеся, как правило, на боковых стенках шейки, до внутреннего зева, в результате чего шейка разделяется на передний и задний лоскуты.

Второй этап — расслоение шейки матки. Острым путем расслаивают передний лоскут шейки матки от границы наружного зева параллельно продольной оси до внутреннего зева. Получают два листка — внутренний и наружный. Внутренний листок отсепааровывают так, чтобы слизистая оболочка канала шейки матки вместе с мышечным слоем была не тоньше 5—6 мм. То же самое производят с задним лоскутом. В результате образуются четыре листка — два внутренних и два наружных.

Третий этап операции — формирование канала шейки матки. Внутренние листки, т. е. слизистую оболочку канала шейки матки соединяют с мышечным слоем отдельными кетгутовыми швами так, чтобы узлы были погружены в просвет сформированного канала шейки матки.

Четвертый этап — формирование наружного зева шейки матки. Передний и задний листки слизистой оболочки влагалищной части шейки матки подшивают к вновь сформированному каналу шейки матки в области наружного зева соответственно на 12 и 6 часах по циферблату.

Боковые поверхности наружных листков слизистой оболочки влагалищной части шейки матки соединяют на 3 и 9 часах отдельными кетгутовыми швами, после чего заканчивают формирование наружного зева шейки матки.

Пятый этап — окончательное формирование шейки матки. На края разрезов боковых поверхностей слизистой влагалищной порции шейки матки накладывают отдельные кетгутовые швы так, чтобы края слизистой оболочки были хорошо сопоставлены. Шейка матки приобретает коническую форму с округлым наружным зевом. После подобной пластической операции всем женщинам рекомендуют предохраняться от беременности в течение 6 мес. К этому времени шейка матки становится анатомически полноценной. При наступлении беременности после пластической операции на шейке матки целесообразно родоразрешение путем операции кесарева сечения.

При функциональной истмико-цервикальной или при анатомической, но не требующей реконструктивной операции недостаточности первым этапом подготовки к следующей беременности являются тщательное бактериологическое исследование и антибактериальная терапия в течение 2—3 менструальных циклов, в сочетании с физиотерапией. После этого необходимы иммунологический и гормональный контроль и патогенетическая терапия с учетом полученных данных. Гормональная подготовка является заключительным этапом лечения перед беременностью. Хирургическую операцию по поводу истмико-цервикальной недостаточности проводят во время беременности.

## **Подготовка к беременности женщин с пороками развития матки**

Лечение женщин с пороками развития матки для подготовки к беременности должно быть комплексным. Поскольку консервативное лечение дает неплохие клинические результаты по сохранению беременности, к хирургическому лечению пороков развития матки следует прибегать тогда, когда все возможности консервативной терапии исчерпаны и она оказалась неэффективной.

При пороках развития матки течение беременности часто осложняется развитием функциональной истмикоцервикальной недостаточности. Этому способствуют не только анатомические особенности матки, но и гипофункция яичников, которая часто сочетается с этой патологией. При подготовке к беременности целесообразно провести бактериологическое, иммунологическое и гормональное исследование.

Подготовка должна складываться из трех этапов: антибактериального и физиотерапевтического лечения, коррекции при необходимости иммунитета и тщательной гормональной подготовки с учетом патогенеза нарушений, выявленных у больной.

Принимая во внимание, что в основе патогенеза выявленных гормональных нарушений у женщин с пороками развития может лежать недостаточность рецепторного звена эндометрия, гормональную терапию целесообразно сочетать с методами, стимулирующими функцию рецепторов. Могут быть рекомендованы электрофорез меди, иглорефлексотерапия, проведение сеансов гипербаротерапии.

В случае, если консервативными методами подготовки к беременности и патогенетически обоснованной терапией при беременности не удалось избежать ее прерывания у женщины с пороком развития матки, может быть рекомендована реконструктивно-пластическая операция на матке вне беременности.

Предложены различные методы реконструктивных операций на матке. Наиболее удачным является классический метод Штрассмана [Strassman E. O., 1961], предложенный для операции на двурогой матке. Однако он может быть использован и при наличии перегородки в матке. Операция заключается в: 1) рассечении рогов матки или продольном рассечении матки; 2) иссечении перегородки или верхней части маточных рогов; 3) фор-

мировании матки. При зашивании стенки матки лучше использовать шов, предложенный В. И. Ельцовым-Стрельцовым: первый ряд швов слизисто-мышечный (узлы обращены в просвет полости матки), а второй — мышечно-серозный (узлы располагаются на серозной поверхности матки). После операции на матке в полость вводят спираль сроком на 3 мес, чтобы предотвратить образование синехий. При благоприятном течении послеоперационного периода через 3—4 мес спираль удаляют и проводят контрольную гистеросальпингографию. Через 6—7 мес после операции целесообразно исследовать гормональный профиль женщины (тесты функциональной диагностики, уровни гормонов). Если же все показатели находятся в пределах нормы, то беременность может быть рекомендована через 8—9 мес после операции. Если имеются явления гипофункции яичников, следует провести гормональную и физиотерапевтическую подготовку к беременности.

### **Подготовка к беременности больных с внутриматочными синехиями**

Для подготовки больных с синехиями к беременности необходимо под контролем гистероскопии произвести трансцервикальное рассечение спаек, а затем ввести внутриматочную спираль для предотвращения проявления спаек. Перед операцией рассечения спаек рекомендуются физиотерапия (ультразвук по методу Старцевой), электрофорез лидазы, введение лидазы в шейку матки в течение 2—3 менструальных циклов.

Спираль удаляют через 3 мес и проводят контрольную гистеросальпингографию. Назначают циклическую гормональную терапию на 2—3 менструальных цикла. После такого лечения беременность может быть разрешена.

## **Глава 3**

### **ЭНДОКРИННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В СИСТЕМЕ МАТЬ — ПЛАЦЕНТА — ПЛОД**

Нормальный менструальный цикл — это цикл, который заканчивается беременностью [Diczfalusy E., Landgren B. M., 1976]. В настоящее время считают нормальным тот цикл, который характеризуется такими качественными показателями, как нормальная менструация,

нормальная продолжительность цикла и нормальные гормональные параметры. Менструальный цикл, в котором наступает беременность, называется фертильным.

Длительность менструального цикла подвержена индивидуальным колебаниям, причем пролиферативная фаза более вариабельна, чем секреторная. Момент овуляции делит менструальный цикл на преовуляторную и постовуляторную фазы. При нормальном 28-дневном менструальном цикле овуляция чаще всего приходится на середину периода между двумя менструациями.

**Развитие фолликула.** В I фазе менструального цикла под влиянием ФСГ гипофиза начинается рост одного или нескольких фолликулов, однако в большинстве случаев стадии полного созревания достигает один фолликул. Процесс созревания от момента появления доминирующего фолликула продолжается 5 дней, хотя I фаза цикла может продолжаться гораздо дольше [Fritz M. A., Speroff Z., 1983].

В процессе созревания фолликула происходят существенные изменения в яйцеклетке, эпителии и соединительной оболочке. Яйцеклетка увеличивается в 5—6 раз, на ее поверхности образуется блестящая оболочка (*zona pelucida*) в протоплазме происходят сложные изменения. Окончательное созревание яйцеклетки наступает после двукратного деления. Первое деление — созревательное; при нем образуются две неравные клетки. Маленькая клетка выбрасывается, а основная, большая клетка, остается на месте и вскоре подвергается второму делению, при котором из клетки выбрасывается половина хромосом. После второго редукционного деления яйцеклетка становится зрелой и способной к оплодотворению.

В процессе созревания фолликулярный эпителий становится многослойным и превращается в зернистую оболочку фолликула. По мере накопления фолликулярной жидкости клетки зернистой оболочки с одной стороны отодвигаются к яйцу, с другой — к стенке фолликула. Клетки зернистой оболочки, окружающие яйцеклетку, называются лучистым венцом (*corona radiata*). По мере созревания фолликула развивается его соединительнотканная оболочка, в которой образуются два слоя: внутренняя оболочка, богатая клеточными элементами и капиллярами, и наружная, волокнистая оболочка. Созревающий фолликул увеличивается, его полкое выпя-

чивается над тканью яичника, которая в этом месте истончается.

**Фаза овуляции.** Овуляцией называется процесс разрыва зрелого фолликула и выхода из его полости зрелой яйцеклетки, годной к оплодотворению. Яйцеклетка, окруженная лучистым венцом, вместе с фолликулярной жидкостью попадает в брюшную полость.

Яйцеклетка имеет шарообразную форму, блестящую оболочку и снаружи от нее слой фолликулярных клеток, образующих лучистый венец. Ядро яйцеклетки округлое, довольно плотное, с хорошо выраженной хроматиновой структурой. Ядрышко округлое. Диаметр яйцеклеток колеблется в пределах 80—200 мкм, в среднем 120—150 мкм. Яйцеклетка в течение 1—2 дней сохраняет способность к оплодотворению, после чего, если оно не произошло, отмирает и разрушается.

**Развитие желтого тела** (лютеиновая фаза). На месте разорвавшегося фолликула образуется желтое тело — новая железа внутренней секреции. Развитие желтого тела строго детерминировано: оно продолжается 14 дней независимо от длительности менструального цикла.

С 24-го дня цикла, если не наступила беременность, желтое тело начинает регрессировать. Уровень гормонов, вырабатываемых желтым телом, снижается, что дает стимул для возобновления циклических процессов, регулирующих овариальный цикл.

Под влиянием гормонов яичников, образующихся в фолликуле и желтом теле, в матке происходят циклические изменения: изменения тонуса, возбудимости, кровенаполнения, циклические изменения в эндометрии. Сущность циклических изменений сводится к повторяющемуся процессу пролиферации, секреторной трансформации, отторжению (если не наступила беременность) и восстановлению слоя слизистой оболочки матки. Слой эндометрия, в котором происходят циклические превращения, называется функциональным, а прилегающий к мышечному слою — базальным слоем, последний не подвергается циклическим изменениям.

**Оплодотворение** — это не просто суммирование ядерного материала яйцеклетки и спермия. Оно является сложным комплексом биологических процессов. Полагают, что процесс оплодотворения происходит в ампулярной части трубы. Воронка трубы активно участвует в этом процессе, плотно прилегая к участку яичника с выдающимся на его поверхности фолликулом и как бы

засасывает яйцеклетку. С этой точки зрения невозможно объяснить механизм оплодотворения в тех случаях, когда имеется яичник с одной стороны, а труба — с другой.

Процесс попадания яйцеклетки в ампулярную часть трубы нуждается в дальнейшем изучении.

Под влиянием ферментов, выделяемых эпителием маточных труб, оплодотворенное яйцо освобождается от клеток лучистого венца. Сущность процесса оплодотворения состоит в объединении, слиянии женской и мужской половых клеток, отделившихся от организмов родительского поколения в одну новую клетку — зиготу, которая представляет собой не только клетку, но и организм нового, дочернего поколения. Спермий вносит в яйцеклетку главным образом свой ядерный материал, который и объединяется с ядерным материалом яйцеклетки в единое ядро зиготы.

Процесс созревания яйцеклетки и процесс оплодотворения обеспечиваются сложными гормональными взаимоотношениями, но контролируется законами иммунологии.

Воображение ученых не раз поражал тот факт, что для оплодотворения одной яйцеклетки требуется более 100 млн. сперматозоидов, хотя оплодотворение совершается одним, редко двумя спермиями. Однако если количество спермиев уменьшается до 60 млн/мл, то вероятность зачатия слишком мала. При попадании сперматозоидов в половой тракт женщины начинается их массовая гибель и продукты их распада обеспечивают движение оставшихся спермиев.

По мере прохождения полового тракта сперматозоид теряет оболочечный антиген — происходит капацитация.

В свою очередь яйцеклетка выделяет продукт, который растворяет акросомальные пузырьки, прикрывающие головное ядро спермия, где находится генетический фонд отцовского происхождения.

Половые клетки взаимодействуют по принципу связи антиген — антитело [Говалло В. И., 1979].

В зиготе после оплодотворения происходит сложная перестройка, так как первое деление дробления (стадия двух бластомеров) наступает лишь на 2-е сутки. Во время движения по трубе, которое совершается в течение 3 сут, в оплодотворенном яйце происходит полное асинхронное дробление, которое приводит к образованию морулы. К этому моменту зародыш освобождается от желточной и прозрачной оболочек. В стадии морулы за-

родыш поступает в матку, представляя собой рыхлый комплекс бластомеров. Механизм транспорта морулы по трубе не совсем ясен. Предполагают, что он совершается за счет перистальтики маточной трубы и движений реснитчатого эпителия, выстилающего трубу, но характер и время продвижения морулы во многом определяют дальнейшее развитие зародыша. При замедленном транспорте наружный слой морулы — трофобласт — может проявлять свои протеолитические свойства до поступления в матку. В этом случае может возникнуть эктопическая беременность. При быстром прохождении трубы морула поступает в матку в той стадии, когда имплантация еще не может произойти, либо осуществляется в нижних отделах матки, т. е. в месте, менее подходящем для дальнейшего развития плодного яйца.

До имплантации зародыша в эндометрий он находится в полости матки в течение 3 сут. За это время морула превращается в бластоцисту. Бластомеры наружного слоя образуют трофобласт, а внутреннего — эмбриобласт. В процессе имплантации большую роль играет соотношение прогестерона с эстрогенами. Полагают, что эстрогены способствуют освобождению гистамина, который способствует алкализации эндометрия, что обеспечивает процесс имплантации. В процессе имплантации большую роль играет комплекс секреторных изменений в эндометрии, в частности содержание в нем гликогена и ряда других биохимических компонентов. Питание бластоцисты осуществляется за счет секрета желез эндометрия — гликогена стромальных децидуальных желез. Это так называемый синдесмотрофический тип питания. При недостаточности развития эндометрия процесс имплантации может быть нарушен.

Имплантация зародыша в слизистую оболочку матки происходит на 7-е сутки после оплодотворения (21—22-й день менструального цикла), когда эндометрий находится в средней секреторной стадии менструального цикла. В этот период трофобласт имплантирующейся бластоцисты уже способен секретировать небольшое, но вполне достаточное количество хориального гонадотропина (ХГ). С появлением даже малых количеств ХГ на 22—24-й день цикла в организме женщины происходит корреляция: прерывается менструальный цикл, возникает качественно новое состояние — беременность. Циклическое желтое тело в яичнике получает сигнал к дальнейшему росту и превращается в желтое тело беременно-

сти. В связи с имплантацией бластоцисты и прогрессированием беременности все изменения, наблюдаемые в эндометрии в секреторной фазе менструального цикла, усиливаются. Увеличивается отек, резко обозначаются компактный и спонгиозный слой, быстро образуется децидуальная ткань.

Трофобласт имплантирующегося зародыша выделяет гистеолитические ферменты, которые растворяют эпителий и соединительную ткань эндометрия. Бластоциста начинает постепенно погружаться в толщу слизистой оболочки. За 24 ч она проникает в эндометрий больше чем наполовину, а через 48 ч — целиком. Дефект слизистой оболочки после погружения в нее бластоцисты сначала закрывается сгустком фибрина (имплантационный коагулянт), а затем прорастающим под него маточным эпителием.

Трофобласт бластоцисты по мере ее погружения в ткань эндометрия быстро разрастается и становится многослойным. После полной имплантации зародыша клетки трофобласта, продолжая размножаться митотическим путем, образуют на поверхности бластоцисты первичные ворсины. Появление первичных ворсин по срокам совпадает с первой отсутствующей менструацией. Иногда наблюдаются кровяные выделения (имплантационный признак Гартмана). С этого времени начинается гемотрофический тип питания зародыша.

На 12—13-й день развития начинается превращение первичных ворсин во вторичные, а на 3-й неделе — процесс васкуляризации ворсин, в результате которого вторичные ворсины трофобласта превращаются в третичные. На этой стадии развития трофобласт использует для питания зародыша секрет маточных желез и вещества, образовавшиеся в результате распада материнских тканей под действием гистеолитических ферментов трофобласта. К концу I месяца беременности устанавливается циркуляция эмбриональной крови, что совпадает с началом сердечных сокращений.

На II—III месяце беременности начинается процесс формирования плаценты из трофобласта. Переход к плацентарному кровообращению происходит к 7—10 нед беременности и завершается к 14—16-й неделе. Таким образом, I триместр беременности является периодом активной дифференцировки трофобласта, становления васкуляризации хориона, формирования плаценты и связи зародыша с материнским организмом.

Плацента является провизорным органом плода. На ранних стадиях развития ее ткани дифференцируются в более ускоренном темпе, чем собственные ткани плода. Такое асинхронное развитие следует рассматривать как целесообразный процесс. Ведь плацента должна обеспечить разделения потоков материнской и плодовой крови, создать иммунологическую невосприимчивость, обеспечить синтез стероидов и другие потребности развивающегося плода. От надежности развития этого этапа зависит последующее развитие в течение беременности.

Во II триместре беременности развивающиеся ворсины ветвистого хориона сменяются зрелой плацентой. С конца III месяца беременности плацента морфологически мало изменяется, но постоянно увеличивается. С того момента как начинается плацентарное кровообращение энергии хватает не только на дальнейшее развитие плаценты, которая в этот период намного больше зародыша, но также для интенсивного роста самого зародыша и дифференциации его органов.

Период плацентации и период органогенеза являются наиболее ответственными в развитии беременности. Их правильность и надежность обеспечиваются комплексом изменений в организме матери, среди которых ведущими являются гормональные изменения, возникающие в связи с потребностями развивающегося плода.

В связи с беременностью между органами эндокринной системы в организме матери устанавливаются новые корреляционные взаимоотношения.

**Яичники.** Во время беременности в яичниках происходят значительные изменения. При обычном менструальном цикле желтое тело начинает регрессировать с 24-го дня. Сигнал о наступлении беременности является детерминирующим фактором в развитии желтого тела. Выделение ХГ уже 9-дневным зародышем способно поддерживать функциональную активность желтого тела. ХГ оказывает лютеотропное действие, беря на себя функцию ЛГ гипофиза. Желтое тело является источником прогестерона и эстрогенов, обеспечивающих процесс имплантации зародыша.

Период расцвета желтого тела относительно короток, пик его активности достигается к 5—6-й неделе беременности, после чего идет спад, длящийся до 10 нед. Затем усиливаются регрессивные изменения, которые продолжаются до 16—17 нед, после чего функция желтого тела практически прекращается. Процесс созревания

фолликулов возобновляется перед концом беременности. Стероидогенез желтого тела беременности идентичен стероидогенезу менструального желтого тела и может быть схематически представлен следующим образом: прегненолон → прогестерон → 17-гидроксипрогестерон → андростендион → эстрадиол.

Удаление желтого тела до 7 нед беременности часто приводит к выкидышу [Csapo A., 1973]. До этого срока прогестерон вырабатывается в основном желтым телом, а с 7 до 12 нед — совместно желтым телом и плацентой. Позже 12 нед прогестерон вырабатывается плацентой [Buster J., 1980].

**Гипофиз.** Во время беременности значительно увеличивается передняя доля гипофиза, что нередко сопровождается проявлениями акромегалии. Несмотря на то что основную гонадотропную функцию выполняет плацента, гормоны гипофиза продолжают играть важную роль в гормональном балансе организма. В процессе всей беременности определяется некоторое количество ФСГ. ХГ по свойствам близок с ЛГ. Плацентарный лактоген (ПЛ) обладает свойствами гормона роста. Уровень пролактина повышается в основном в конце беременности [Soria J., 1977].

Полагают, что пролактин является важным регулятором функции коры надпочечников при беременности. Отмечается высокий уровень тиреотропного гормона. Выявлена более активная продукция нейрогормонов задней доли гипофиза: увеличение продукции окситоцина, вазопрессина, антидиуретического гормона, а также увеличение уровня питоциназной и окситоциназной активности, катехоламинов и серотонина. Все эти вещества играют большую роль в регуляции сократительной активности матки.

**Щитовидная железа.** По данным многих исследователей, при беременности наблюдается гипертрофия щитовидной железы, ее масса и объем увеличиваются почти на 65%. Выявлено постоянное повышение уровня общего тироксина и тироксинсвязывающей способности сывороточных белков. Гипертиреозидизм при беременности носит компенсаторный характер. Клинических проявлений тиреотоксикоза нет, несмотря на повышенный уровень гормона. Это можно объяснить большой потребностью в гормоне щитовидной железы при беременности. Весьма велико влияние тиреоидного гормона на обмен веществ, рост и морфологию тканей, на нервную, сердечно-сосуди-

дистую системы, а также на адаптационные реакции организма.

**Надпочечники.** Во время беременности отмечается гиперфункция коры надпочечников — гипертрофия и гиперплазия клубочковой и фасцикулярной зон. В противовес этому сетчатый слой относительно уменьшается.

Надпочечники являются дополнительным источником прогестерона, как бы третьим звеном, поддерживающим его продукцию в желтом теле яичника и в плаценте.

Уровень глюкокортикоидов, как и минералокортикоидов, при беременности повышается. В I триместре усиливается экскреция 17-КС. Несколько повышена продукция альдостерона. В экспериментах установлено, что адреналэктомия не ведет к прерыванию беременности. Плацента как бы берет на себя временно функцию коры надпочечников. Это свидетельствует о том, что при беременности кортикоидная продукция основывается на двойной системе безопасности, способной удовлетворять возросшие потребности организма в кортикоидах. Плацента и надпочечники функционируют по типу баланса.

Во время беременности существенно изменяются функции и других желез внутренней секреции. Паратиреоидные железы значительно увеличены. Полагают, что это связано с потребностями кальция для роста плода. Уровень кальция в сыворотке крови снижается. Нарушаются функции поджелудочной железы. В процессе беременности в ней повышена продукция инсулина. Многими исследователями отмечена инсулярная гиперплазия, в связи с чем выявляется диабет. По-видимому, гиперпродукция инсулина обусловлена действием повышенного уровня прогестерона.

Наблюдаются изменения функции эпифиза (шишковидная железа). Беременность протекает на фоне повышения уровня выделения мелатонина.

Рассматривая плод как важнейший элемент единой функциональной системы мать — плод — плацента, следует подчеркнуть, что несмотря на тесное взаимодействие эндокринных звеньев, эндокринная система плода обладает определенной самостоятельностью. Эндокринную функцию матери нельзя рассматривать в отрыве от аналогичной функции плода.

В начале эмбриональной жизни эндокринные железы плода незрелые и не функционируют. В конце I триместра и в еще большей степени во второй половине беременности начинают активно функционировать некоторые эндо-

кринные железы плода, что обеспечивает потребность развивающегося организма в гормонах и деятельность фетоплацентарной системы.

**Гонады плода** характеризуются определенной стероидогенной активностью. В функции яичника и яичка имеется различие. Стероидогенез в яичках плода начинается примерно в 14 нед. К этому времени они обладают высокой степенью зрелости; так как способны производить тестостерон непосредственно из холестерина. Предполагают, что тестостерон принимает участие в процессе дифференциации мезонефрального протока (вольфов ход).

Яичники плода начинают активный стероидогенез только незадолго до срока родов. По-видимому, в связи с продукцией стероидов плацентой и организмом матери плод не испытывает потребности в собственных стероидах.

**Гипофиз плода.** Несмотря на дифференциацию на ранних стадиях эмбриональной жизни, гипофиз к моменту рождения не обладает выраженной гормональной продукцией из-за незрелости нервных связей с гипоталамусом. Такие связи необходимы для начала продукции тропных гормонов гипофиза. Гипофиз вырабатывает некоторое количество АКТГ, начиная с 24—28-й недели беременности.

**Щитовидная железа плода** проявляет активность уже на 8-й неделе беременности (с 56-го дня жизни плода). По-видимому, для метаболизма развивающегося плода необходим гормон щитовидной железы. Интересно отметить, что тиреотропный гормон, по-видимому, не проникает через плаценту, но возможно, что его «предшественники» проходят через плацентарный барьер. Щитовидная железа матери и плода находятся в реципрокных (обратных) отношениях, т. е. при гипофункции щитовидной железы у матери отмечается гиперфункция у плода и наоборот.

**Паратиреоидные железы** к моменту рождения активно регулируют метаболизм кальция. Между паратиреоидными железами плода и матери имеется компенсаторная реципрокная функциональная связь.

**Вилочковая железа** — одна из самых важных эндокринных желез в период эмбриональной жизни. Она появляется у плода на самых ранних стадиях эмбриогенеза. Имеется тесная связь вилочковой железы с другими эндокринными органами плода. Так, при анэнцефалии

отмечается гиперплазия ее; то же наблюдается при аплазии надпочечника и гипофиза.

**Надпочечники плода.** Кора надпочечников у плода является одним из наиболее важных органов, который достигает полного развития к IV месяцу беременности. Кора надпочечников плода состоит из двух функционально различных компонентов: одна часть (фетальная зона) связана с метаболизмом половых стероидов, т. е. с эстрогенами и андрогенами (после рождения эта часть подвергается атрофии); другая участвует в синтезе кортикоидов. Стероидогенную функцию коры надпочечников плода нельзя изучать отдельно, без учета функции плаценты, так как они представляют собой единую систему, которая описана ниже. Предполагают, что кортикоидная функция надпочечников плода начинается в 26 нед беременности. В это время находят только 17-КС; кортизол и 17-гидроксипрогестерон обнаруживают у более зрелого плода. Относительно стимуляции кортикоидной функции коры надпочечников плода существует несколько предположений. Ее начало связывают с началом выработки АКТГ гипофизом плода, так как АКТГ материнского происхождения через плаценту не проникает, а синтез АКТГ плацентой не установлен. Однако имеются данные о том, что вазопрессин обладает молекулой, которая может проникать через плаценту и в свою очередь стимулировать гипофиз плода к выработке АКТГ. Стероидогенез надпочечников плода отличается от стероидогенеза надпочечников взрослого человека тем, что у плода прогестерон не фигурирует в качестве обязательного промежуточного метаболита [Botella-Llusiá J., 1973].

**Плацента** — это постоянно развивающийся и постоянно созревающий провизорный орган плода. Установлено, что плацента саморегулирующийся орган, эндокринная функция которого не зависит от гипоталамо-гипофизарных регуляторных влияний, т. е. не управляется механизмами, контролирующими секрецию эндокринных желез. Стероидогенез в плаценте регулируется собственными пептидными гормонами. Вместе с тем эндокринная система матери играет важнейшую роль в формировании плаценты. Фундаментальные исследования, проведенные Е. Diszfalusy (1969, 1974), Э. Р. Баграмян (1980) и др., показали сложный характер фетоплацентарных гормональных взаимоотношений. В плаценте обнаружены ХГ, эстрогены (эстрон, эстрадиол, эстриол), прогестерон, кортикоиды, меланоформный и тиреотропный гормоны,

ПЛ, андрогены, вазопрессин, релаксин, а также большое количество биологически активных веществ типа гистамина, ацетилхолина и др.

ХГ продуцируется в синцитиальных клетках трофобласта. По химическому строению является гликопротеидом с молекулярной массой 30 000. Он стимулирует стероидогенез, в основном синтез прогестерона в желтом теле яичника. Лютеотропный эффект ХГ заключается в поддержании развития желтого тела. Повышение его уровня совпадает с фазой расцвета желтого тела беременности. Падение уровня экскреции ХГ и прекращение функции желтого тела по срокам совпадает с завершением процесса формирования стероидогенной функции плаценты, которая берет на себя функцию выработки гормонов, необходимых для нормального развития беременности. Роль ХГ во второй половине беременности не выяснена. Считается, что он влияет на биосинтез эстрогенов в плаценте, усиливая процессы ароматизации андрогенов и превращения их в эстрогены. Кроме того, ХГ оказывает иммунодепрессивное действие и тормозит сократительную активность миометрия. Динамика ХГ определяется с 18—19-го дня после оплодотворения. В течение I триместра количество его быстро увеличивается, достигая максимума на 60—80-й день. Таким образом, в 9—10 нед наблюдается пик ХГ, к 12—13-й неделе содержание его постепенно снижается до 10 000—20 000 МЕ/л и в течение II и III триместров остается на этом уровне (см. рис. 9). ХГ — прямой показатель функции трофобласта, а его количество — один из критериев функции трофобласта.

ПЛ — гормон белковой природы — обладает соматотропной, лютеотропной и маммотропной активностью, по свойствам сходен с гипофизарным гормоном роста. Синтезируется в цитоплазме синцитиотрофобласта ворсин хориона, определяется в трофобласте уже на 12-й день беременности. В сыворотке матери выявляется на 4—5-й неделе беременности в количестве 200—500 нг/мл (см. рис. 9). Затем вплоть до 33—34 нед его концентрация линейно возрастает и до момента родов остается на уровне 5000—7000 нг/мл. В плазме беременных время полураспада ПЛ составляет 12—45 мин. Градиент секреции и количество ПЛ в плазме самые высокие по сравнению с другими протеиновыми гормонами. Для поддержания высокой периферической концентрации в организме матери необходим ежедневный синтез ПЛ в количестве

1000 нг. Плацентарный лактоген составляет от 5 до 10% синтезированного в плаценте белка, т. е. синтез этого гормона синцитиотрофобластом является одним из важнейших видов его активности. Количество ПЛ в 1000 раз превышает секрецию гипофизарного гормона роста.

Трансплацентарный переход ПЛ от матери к плоду незначителен.

По экспериментальным данным, ПЛ стимулирует секрецию прогестерона и эстрогенов в желтом теле, т. е. проявляет лютеотропное действие, во время беременности оказывает лактотропное действие, способствует росту молочных желез. ПЛ существенно влияет на метаболизм между организмами матери и плода: 1) стимулирует мобилизацию жирных кислот во время беременности; 2) являясь антагонистом инсулина, способствует потреблению глюкозы в организме плода; 3) вызванная ПЛ нечувствительность к инсулину снижает синтез материнского белка. Таким образом, увеличивается запас аминокислот, которые может использовать плод.

На основании липолитического и антиинсулинового эффекта ПЛ М. Grumbach (1968) назвал этот гормон гормоном роста второй половины беременности. Несмотря на то что в крови плода ПЛ очень мало (1—2% его количества в крови матери), нельзя исключить, что он все-таки непосредственно воздействует на организм плода.

### **СИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ СТЕРОИДОВ В СИСТЕМЕ МАТЬ — ПЛАЦЕНТА — ПЛОД**

С точки зрения биосинтеза стероидов плацента и плод в отдельности представляют собой несовершенные системы, так как в обоих недостаёт определенных ферментов, необходимых для синтеза стероидов. Две ферментативные системы работают, дополняя друг друга. Система плод — плацента совместно с материнским организмом представляет собой единую функциональную гормональную систему, которая основывается на взаимосвязи следующих органов:

- 1) плаценты;
- 2) коры надпочечников плода;
- 3) печени плода, которая является основным источником холестерина в крови плода (материнский холестерол проникает к плоду в незначительном количестве). Эмбриональная печень содержит очень активную систему 1 $\alpha$ -гидроксилазу;

- 4) коры надпочечников матери. Она продуцирует ДЭА, который является источником эстрона и эстрадиола плаценты и продуцирует кортизол, который, проходя через плаценту, превращается в кортизон и попадает в кровь плода.
- 5) печени матери, которая, являясь источником холестерина крови (важнейшего источника синтеза прогестерона, протекающего в плаценте) и в какой-то степени источником 16 $\alpha$ -ДЭА, конъюгирует стероиды плаценты.

### **БИОСИНТЕЗ СТЕРОИДОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Основное количество прогестерона образуется в плаценте из холестерина крови матери.

Холестерол превращается в прегненолон. Под действием  $\Delta$ 4- и  $\Delta$ 5-изомеразы, 3 $\beta$ -ол-дегидрогеназы прегненолон превращается в прогестерон. Синтезированный в плаценте прогестерон попадает в кору надпочечников матери и плода, где превращается в альдостерон, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон и кортизол, из которого образуется 11-дезоксикортизолон. Кора надпочечников эмбриона не содержит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, поэтому не может синтезировать прогестерон из прегненолона.

Примером единства функционирования системы плацента — плод является синтез кортизола, при котором кора надпочечников плода использует прогестерон плацентарного происхождения. Из крови плода и матери кортизол попадает в плаценту, где под влиянием 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы превращается в кортизон.

Из холестерина эмбрионального и материнского происхождения в коре надпочечников матери и плода образуется ДЭА. Боковая цепь у 20-го атома углерода холестерина обрывается и образуется прегненолон-сульфат, который превращается в 17 $\alpha$ -он-прегненолон, затем в ДЭА и дегидроэпиандростерон-сульфат. От матери и главным образом от плода ДЭА попадает в плаценту. Под действием дегидрогеназы и изомеразы ДЭА превращается в андростендион. Под влиянием ароматазы происходит реакция ароматизации и из андростендиона образуется эстрон. Перед ароматизацией кетонная группа андростендиона может восстанавливаться, что приводит к образованию тестостерона. При ароматизации тестостерона образуется эстрадиол.

Синтез эстриола может идти двумя путями. В ранние сроки беременности эстриол образуется в основном из эстрона и эстрадиола. Из плаценты эстрон попадает к плоду, в организме которого сульфокиназа превращает его в эстрон-сульфат и затем в 16 $\alpha$ -эстрон-сульфат. Возвращаясь в плаценту, 16 $\alpha$ -эстрон-сульфат под влиянием фермента сульфатазы образует 16-ОН-эстрон, а под действием 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы — эстриол.

В более поздние сроки беременности превалирует путь образования эстриола из ДЭА. Из коры надпочечников плода ДЭА попадает в печень, где превращается в 16 $\alpha$ -ОН-ДЭА-сульфат, который в плаценте под действием ряда ферментов (3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа,  $\Delta$ 4- и  $\Delta$ 5-изомераза, 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа) превращается в эстриол. Последний поступает в организм матери и плода.

#### **ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПРОГЕСТЕРОНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

Прогестерон является промежуточным звеном в биосинтезе эстрогенов и андрогенов в яичниках, надпочечниках и плаценте.

Содержание прогестерона в крови не велико. В первые недели беременности он находится на уровне II фазы менструального цикла (318—954 нмоль/л, или 10—30 нг/мл). В период пика ХГ отмечается некоторое снижение уровня прогестерона (5—6 нед). С 7-й недели беременности уровень прогестерона повышается. Однако к 12-й неделе прогестерон находится почти на том же уровне, что в 5—6 нед (см. рис. 10). Заметное увеличение содержания прогестерона в крови начинается в 12 нед [Афонина Л. И., 1978]. В 38—39 нед оно составляет 3180—9540 нмоль/л (100—300 нг/мл). К концу беременности плацента способна синтезировать 250 мг прогестерона в сутки, из которых 75 мг попадает в организм плода [Lauritzen S., 1973].

Прогестерон при беременности играет исключительно важную роль. Еще до возникновения беременности он вызывает децидуальные превращения эндометрия и подготавливает эндометрий к имплантации. Во время беременности он совместно с эстрогенами: 1) способствует развитию и росту миометрия, его васкуляризации; 2) снижает возбудимость матки путем нейтрализации действия окситоцина; 3) стимулирует рост и развитие

молочных желез; 4) снижает тканевые иммунологические реакции, опосредованные через Т-лимфоциты, что необходимо для поддержания беременности, и др.

### **ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЭСТРОГЕНОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

В первые 2—4 нед беременности эстрогены находятся на уровне второй фазы менструального цикла. С 5-й недели беременности отмечается некоторое увеличение содержания эстрогенов. В 7—8 нед у большинства женщин даже с физиологическим течением беременности уровень эстрогенов несколько снижается. Это обусловлено тем, что к данному сроку беременности снижается продукция эстрогенов желтым телом беременности, а продукция эстрогенов плацентой только начинается. Новый подъем эстрогенов отмечается в 10—12 нед и продолжается до родов.

Эстрогены играют исключительно важную роль при беременности: 1) оказывают влияние почти на все биохимические процессы в матке; 2) вызывают разрастания сосудов в эндометрии, увеличение притока крови к матке, совместно с прогестероном обеспечивают рост матки; 3) усиливают поглощение кислорода тканями, энергетический обмен, активность ферментов и синтез нуклеиновых кислот; 4) играют важную роль в nidации плодного яйца; 5) повышают чувствительность матки к окситоцическим веществам; 6) имеют большое значение в водно-солевом обмене и др.

Во время беременности между организмами матери и плода устанавливаются сложные гормональные отношения. В выработке гормонов наряду с организмом матери и плацентой принимает активное участие плод. Гормоны матери и плаценты влияют на эндокринные железы плода, и их ответ на это воздействие определяется степенью зрелости соответствующей железы.

Избыток продукции какого-либо гормона у матери может приводить к противоположной эндокринопатии у плода. Степень поражения плода в такой ситуации определяется проницаемостью плаценты для соответствующего гормона. Об этом следует помнить при назначении гормональной терапии во время беременности. Использовать гормоны при беременности следует осторожно в минимально эффективных дозах и с учетом возможного неблагоприятного влияния их на плод.

## **КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В I И II ТРИМЕСТРАХ**

### **КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ АБОРТОВ В I И II ТРИМЕСТРАХ**

Наиболее часто беременные с угрозой прерывания жалуются на боли внизу живота и в пояснице, периодические напряжения матки.

В зависимости от выраженности симптомов различают следующие стадии прерывания беременности: угрожающий, начавшийся, аборт в ходу, неполный и полный аборт.

При угрожающем аборте отмечаются ощущения тяжести или незначительные тянущие боли внизу живота и в области крестца. При аборте во II триместре боли могут быть схваткообразного характера. Кровянистые выделения, как правило, отсутствуют либо могут быть в виде прожилок крови в слизистом отделяемом из шейки матки. Шейка матки не укорочена, наружный зев закрыт, тонус матки повышен. Величина матки соответствует сроку беременности.

При начавшемся выкидыше схваткообразные боли более выражены, чем при угрожающем аборте, появляются кровянистые выделения. Плодное яйцо отслаивается на небольшом участке, поэтому величина матки соответствует сроку беременности. Шейка матки сохранена, канал ее закрыт или слегка приоткрыт. При истмико-цервикальной недостаточности канал шейки матки бывает несколько расширен, поэтому болевые ощущения менее выражены или отсутствуют.

Аборт в ходу характеризуется схваткообразными болями внизу живота, выраженным кровотечением. Канал шейки матки раскрыт, плодное яйцо находится в начале шейки матки, нижний полюс его может выступать во влагалище. Аборт в ходу может завершиться неполным или полным абортом. При неполном аборте, когда плодное яйцо частично изгоняется из полости матки, наблюдаются схваткообразные боли внизу живота и кровотечения различной интенсивности. Канал шейки матки раскрыт, матка мягкой консистенции, величина ее меньше, чем должна быть в соответствии с предполагаемым сроком беременности. В матке обычно задерживаются плодные оболочки, плацента или ее часть.

При полном аборте, который чаще наблюдается в поздние сроки беременности, плодное яйцо полностью выделяется из полости матки. Матка сокращается, кровотечение прекращается.

При длительном течении самопроизвольного аборта (угрожающего, неполного) возможно проникновение микрофлоры из влагалища в полость матки с последующим развитием хорионита, амнионита, эндометрита. Инфицированный аборт может стать причиной генерализованных септических заболеваний вплоть до септического шока.

В зависимости от распространения инфекции различают неосложненный инфицированный (инфекция локализуется в матке), осложненный инфицированный (инфекция не выходит за пределы малого таза) и септический (процесс принимает генерализованный характер) аборт. Клиническое течение инфицированного выкидыша определяется в основном степенью распространения инфекции.

Механизм самопроизвольного прерывания беременности может быть различным в зависимости от причин прерывания беременности. В одних случаях сначала возникают сокращения матки, которые вызывают отслойку плодного яйца. В других случаях сокращения матки предшествует гибель плодного яйца. Иногда отслойка плодного яйца и сокращения матки происходят одновременно.

При несостоявшемся аборте, неразвивающейся беременности после гибели плодного яйца сокращения матки не возникают, погибшее плодное яйцо не изгоняется из матки и подвергается вторичным изменениям, околоплодная жидкость постепенно всасывается. Если сокращения матки, появившиеся после гибели плодного яйца, недостаточны для его изгнания, то происходит медленная отслойка плодного яйца, которая может сопровождаться длительным необильным кровотечением, приводящим к анемии. Такой аборт называется затяжным.

При истмико-цервикальной недостаточности аборт чаще всего начинается с преждевременного излития околоплодных вод. Плодное яйцо опускается в расширенный канал шейки матки, оболочки инфицируются и вскрываются. Выкидыш, как правило, происходит быстро и безболезненно.

При наблюдении за течением беременности у женщин с невынашиванием и особенно с привычным невынаши-

ванием в настоящее время используются диагностические тесты, которые задолго до клинических проявлений угрозы прерывания могут указывать на нарушение течения беременности.

1. Определение базальной температуры в первые 12 нед беременности, что является одним из прогностических признаков правильного течения беременности. При благоприятном течении беременности базальная температура повышена до 37,2—37,4°C. Температура ниже 37°C указывает на угрозу прерывания беременности.

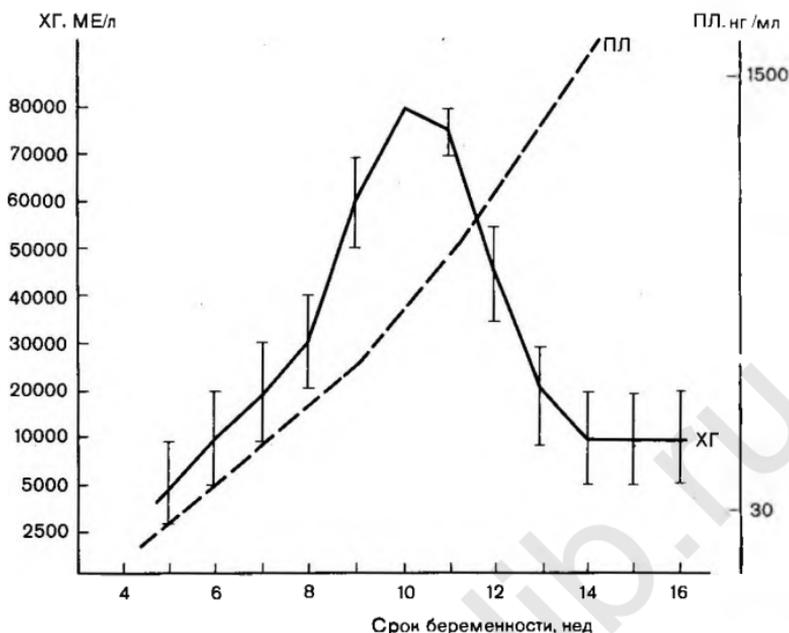
2. Цитологическое исследование влагалищного отделяемого, которое целесообразно проводить 1—2 раза в неделю, а при явлениях угрозы прерывания и необходимости коррекции гормональных отклонений — ежедневно. До 12 нед беременности цитологическая картина влагалищного мазка соответствует лютеиновой фазе менструального цикла и КПИ не превышает 10%. В 13—16 нед последний составляет 3—9%. До 39 нед КПИ обычно остается в пределах 5%, а при угрозе прерывания беременности возрастает.

Одновременно с увеличением КПИ в мазках нередко выявляются эритроциты, что свидетельствует о повышении уровня эстрогенов, дисбалансе прогестерон-эстрогеновых отношений и появлении микроотслоек хориона или плаценты. При КПИ выше 10% необходимо проводить гормональное лечение. Данные цитологического исследования надо принимать во внимание при отсутствии признаков местной инфекции (кольпит, цервицит).

3. Большое прогностическое значение для оценки течения беременности в I триместре имеет динамическое определение ХГ. Он определяется в моче на 3-й неделе беременности. Содержание его повышается с 2500—5000 ЕД в 5 нед до 80 000 ЕД в 7—9 нед, в 12—13 нед снижается до 10 000—20 000 ЕД и на этом уровне остается в течение всей беременности.

Поскольку хориальный гонадотропин вырабатывается трофобластом, нарушение его функции, отслойка, дистрофические, дегенеративные изменения приводят к снижению уровня экскреции ХГ.

Для оценки течения беременности важна не только величина ХГ, но и отношение величины пика ХГ к сроку беременности (рис. 10). Слишком раннее появление пика ХГ в 5—6 нед, как и позднее его появление в 10—12 нед и в еще большей степени отсутствие пика ХГ свидетельствуют о нарушении функции трофобласта, а значит и



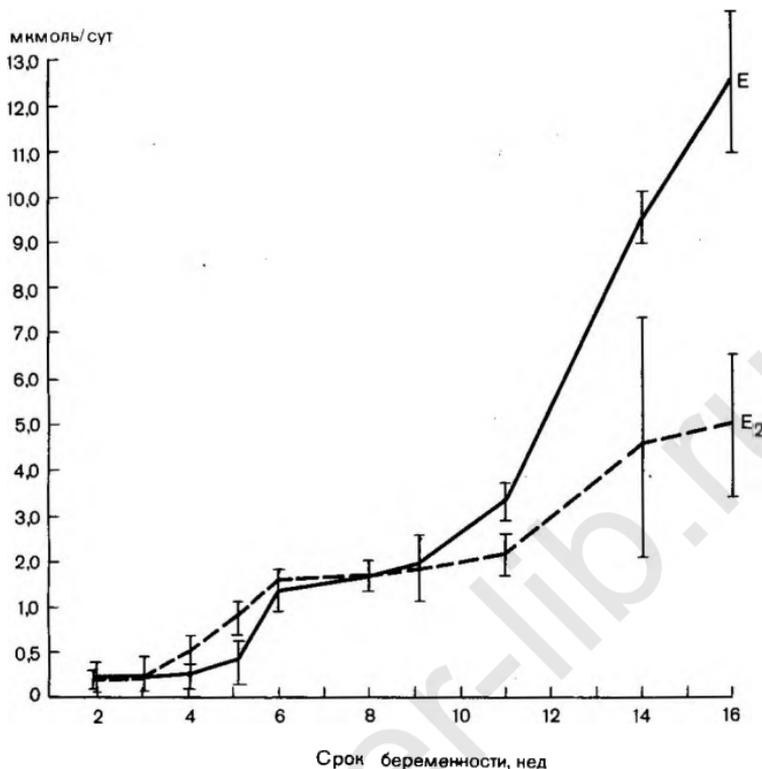
10. Содержание ХГ в моче и ПЛ в крови в I триместре неосложненной беременности.

желтого тела беременности, функцию которого поддерживает и стимулирует хориальный гонадотропин. Следует отметить, что раннее появление ХГ и высокий его уровень могут быть при многоплодной беременности.

При неразвивающейся беременности ХГ иногда сохраняется на высоком уровне, несмотря на гибель плода. Это обусловлено тем, что оставшаяся часть трофобласта продуцирует ХГ, несмотря на гибель эмбриона. Прерывание беременности в I триместре в большинстве случаев есть результат несостоятельности хориона как эндокринной железы.

Для оценки течения беременности может быть использован такой прогностический тест оценки функции трофобласта, как определение уровня плацентарного лактогена (ПЛ) в плазме крови (рис. 10). Плацентарный лактоген определяется с 5-й недели беременности и уровень его постоянно увеличивается до конца беременности. При динамическом контроле за уровнем ПЛ отсутствие прироста или снижение продукции его является неблагоприятным прогностическим признаком.

Как показали исследования Н. И. Волкова (1978),



11. Уровень экскреции эстрогенов эстриола (E) и эстрадиола (E<sub>2</sub>) в течение беременности.

снижение ПЛ начинается до появления клинических признаков угрозы прерывания беременности.

В I триместре беременности большую диагностическую и прогностическую ценность имеет определение экскреции суммарных эстрогенов, величина которой возрастает по мере развития беременности. Снижение уровня экскреции эстрогенов по сравнению с нормальными показателями, характерными для этого срока, является неблагоприятным прогностическим признаком и свидетельствует о нарушении течения беременности. Во II—III триместре важную роль в диагностике состояния плода приобретает определение экскреции эстриола — продукта единой фетоплацентарной системы (рис. 11). Данные, иллюстрирующие уровень экскреции эстриола при неосложненной беременности, приведены в табл. 7.

Снижение уровня экскреции эстриола в III триместре беременности до 13—37 мкмоль/л свидетельствует о глу-

Таблица 7

Уровень экскреции эстриола при неосложненной беременности  
[Орлова В. Г., 1974]

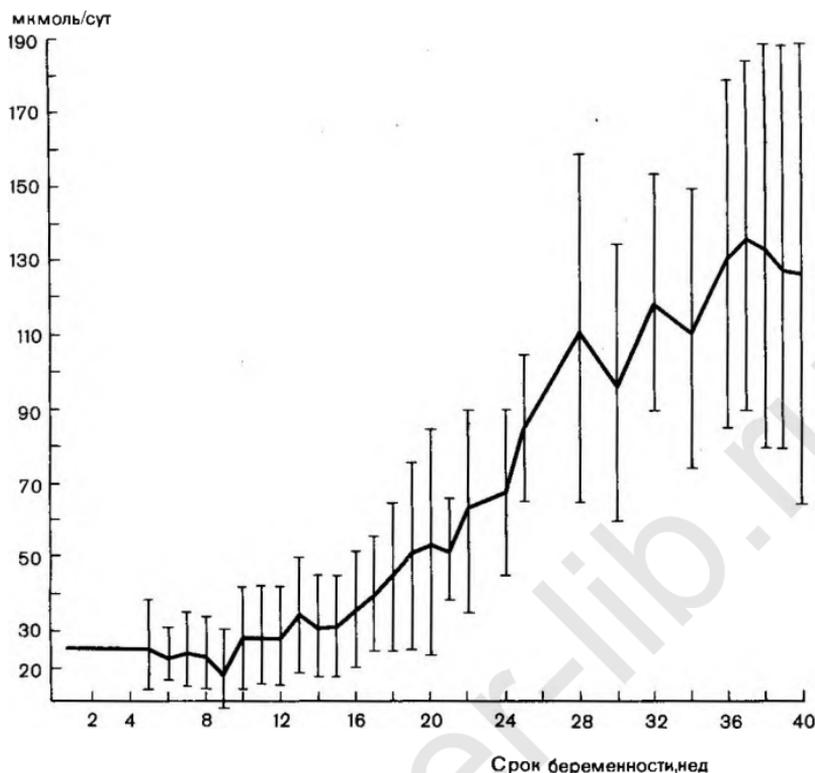
Срок беременности, нед	Экскреция эстриола, мкмоль/л	
	средние величины	доверительные интервалы
6—8	0,427	0,342—0,512
9—10	0,673	0,548—0,798
11—12	1,712	0,927—1,417
13—14	3,357	3,059—3,659
15—16	4,508	3,857—5,158
17—18	7,698	6,593—8,149
19—20	11,963	10,403—13,522
21—22	15,743	14,016—17,469
23—24	20,736	15,933—25,538
25—26	25,139	22,761—27,518
27—28	25,313	20,411—30,214
29—30	35,785	30,616—40,953
31—32	39,668	32,753—46,584
33—34	42,373	37,282—47,464
35—36	56,474	46,485—65,862
37—38		
39—40	66,576	51,730—81,423

боком страдания плода, фетоплацентарной недостаточности и возможной гибели плода.

Одним из наиболее информативных тестов в оценке течения беременности является определение экскреции прегнандиола. Уровень прегнандиола повышается с 18 мкмоль/л в 6 нед до 120 мкмоль/л при доношенной беременности (рис. 12).

Данные экскреции прегнандиола при неосложненной беременности представлены в табл. 8.

Снижение уровня прегнандиола в I триместре беременности — прогностически неблагоприятный признак при угрозе прерывания, свидетельствующий о недостаточной продукции прогестерона. Снижение уровня прегнандиола может быть результатом недостаточности функции желтого тела, но в большинстве случаев является отражением нарушения функции трофобласта. Эндокринная недостаточность трофобласта не стимулирует должную продукцию прогестерона в желтом теле беременности, вследствие чего уровень прегнандиола снижается.



12. Уровень экскреции прогестерона (прегнандиола) в течение беременности.

У женщин с гиперандрогенией для контроля за течением беременности и оценкой эффективности терапии глюкокортикоидами большую роль играет определение содержания 17-КС в суточной моче. В каждой лаборатории имеются свои нормативы уровня 17-КС, с которыми следует сравнивать полученные данные.

При неосложненной беременности существенных колебаний в экскреции 17-КС в зависимости от срока беременности нет. В норме наблюдаются колебания от 20 до 42 мкмоль/л (6—12 мг/сут).

Одновременно с исследованием 17-КС целесообразно определять содержание дегидроэпиандростерона. В норме уровень ДЭА составляет 10% экскреции 17-КС. В процессе беременности существенных колебаний уровня ДЭА не происходит. Повышение содержания 17-КС и ДЭА свидетельствует о гиперандрогении, в связи с чем необходимо лечение глюкокортикоидами. При отсутствии

Таблица 8

Уровень экскреции прегнандиола при неосложненной беременности  
[Орлова В. Г., 1974]

Срок беременности, нед	Экскреция прегнандиола, мкмоль/л	
	средние величины	доверительный интервал
6—8	19,3	13,9—24,7
9—10	27,1	19,4—34,8
11—12	29,0	14,7—43,3
13—14	34,9	24,5—45,3
15—16	40,9	32,9—49,2
17—18	47,4	37,0—57,4
19—20	53,7	42,6—64,8
21—22	58,7	48,0—69,4
23—24	68,3	53,3—83,3
25—26	78,6	69,6—87,6
27—28	84,2	71,3—97,1
29—30	91,4	59,3—123,5
31—32	94,8	81,2—108,4
33—34	103,0	78,7—127,3
35—36	109,5	85,4—133,6
37—40	128,0	99,9—172,1

адекватной терапии развитие беременности нарушается чаще всего по типу неразвивающейся беременности; во II—III триместре возможна внутриутробная гибель плода (табл. 9).

Таблица 9

Содержание 17-КС и ДЭА при неосложненной беременности  
[Орлова В. Г., 1984]

Триместр беременности	Уровень экскреции, мкмоль/л			
	17-КС		ДЭА	
	средние величины	доверительный интервал	средние величины	доверительный интервал
I	34,0	29,6—38,4	2,1	1,5—2,7
II	38,8	31,7—45,9	3,0	1,5—4,5
III	44,4	34,9—53,9	3,3	2,4—4,2

Весьма информативны данные ультразвукового сканирования. В большинстве наблюдений ультразвуковая диагностика позволяет определить беременность с 3 нед. Плодное яйцо в это время представляет собой округлое, свободное от экоструктур образование, расположенное в верхней или средней трети полости матки. В 4 нед беременности удастся выявить контуры эмбриона, который располагается в непосредственной близости от места имплантации.

По данным ультразвукового сканирования увеличение матки наблюдается с 5 нед беременности. В 6—7 нед удастся выявить сердцебиение плода и начало формирования плаценты.

Ценная информация о характере течения и сроке беременности может быть получена при измерении матки, плодного яйца и эмбриона. Одновременное определение размеров матки и плодного яйца позволяет выявить некоторые патологические состояния. При нормальных размерах плодного яйца отмечается уменьшение размеров матки при гипоплазии ее. Увеличение матки по сравнению с ее размерами в предполагаемый срок беременности наблюдается при наличии миомы матки. На ранних этапах беременности может быть выявлено наличие многоплодной беременности.

Эхография является одним из важнейших методов в диагностике неразвивающейся беременности. Определяются нечеткость контуров и уменьшение размеров плодного яйца, не визуализируется эмбрион, отсутствуют сердечная деятельность и двигательная активность плода. Однако основываться на однократном ультразвуковом исследовании нельзя, необходим динамический контроль. Если при повторном исследовании получены те же данные, то диагноз неразвивающейся беременности является достоверным.

В более поздние сроки (позже) 12 нед могут быть отмечены признаки угрозы прерывания беременности (например, повышение сократительной активности миометрия). Нередко при наличии кровянистых выделений определяются участки отслойки плаценты (появление между стенкой матки и плацентой эхонегативных пространств, свидетельствующих о скоплении крови). Пороки развития матки при беременности, особенно такие, как двурогая матка, с помощью ультразвука выявляются с большей достоверностью, чем вне ее.

Уже в ранние сроки беременности у женщин с невы-

нашиванием может наблюдаться предлежание ветвистого хориона, а затем и плаценты. В большинстве случаев удается обнаружить смещение, или «миграцию», плаценты вверх с ростом матки. Нередко появление кровянистых выделений обусловлено микроотслойками предлежащего хориона. Определение локализации плаценты чрезвычайно важно для определения акушерской тактики.

Во II и III триместрах беременности данные гормональных исследований не имеют большого диагностического значения при оценке течения беременности. Данные гистерографии и тонусметрии позволяют судить о сократительной деятельности матки.

Гистерограммы регистрируют на одноканальном динамоутерографе. Для количественной оценки гистерограмм в приборе предусмотрено калибровочное устройство, сигнал которого соответствует  $15 \text{ г/см}^2$ . Регистрацию гистерограмм производят в положении беременной на спине. На передней брюшной стенке в области тела матки с помощью пояса фиксируют датчик прибора. Продолжительность отдельного исследования 15—20 мин. Гистерограммы обрабатывают методами качественного и количественного анализа, учитывая длительность, частоту и амплитуду отдельного сокращения. Математическую обработку гистерограмм проводят по методу Хасина. Эффективность сократительной деятельности матки определяют по формуле

$$E = \frac{K \cdot \Sigma A \tau}{t},$$

где  $E$  — эффективность контрактильной способности матки, выраженная в условных единицах;  $\Sigma$  — знак суммы;  $A$  — амплитуда единичного сокращения;  $K$  — коэффициент (определяется калибровкой);  $t$  — время регистрации гистерограмм;  $\tau$  — длительность схватки.

**Тонусметрия.** Для тонусметрии используется тонусметр, разработанный А. З. Хасиным и соавт. (1977). Прибор выполнен в виде двух цилиндров различного диаметра. Цилиндр большего размера полый. Второй цилиндр (меньшего размера, эталонной массы) расположен внутри первого и может перемещаться относительно него. Степень перемещения подвижного цилиндра зависит от податливости опоры, на которой он установлен, и площади торцевой части внутреннего цилиндра. Глубина погружения подвижного цилиндра в подлежа-

щую основу отмечается на измерительной шкале тонусометра и выражается в условных единицах. Измерение производят в положении женщины на спине. Прибор устанавливают по средней линии живота на передней брюшной стенке в проекционной зоне тела матки.

Для контроля за степенью инфицированности, подбора соответствующих антибиотиков для терапии необходимо бактериологическое исследование содержимого канала шейки матки. Материал берут следующим образом. Шейку матки обнажают в зеркалах, протирают стерильным тампоном, смоченным изотоническим раствором хлорида натрия, затем сухим тампоном и производят забор содержимого канала шейки матки двумя стерильными ватными тампонами. Один тампон сразу после взятия материала помещают в пробирку с тиогликолевой средой для выращивания анаэробов (если исследование проводят в микробиологической лаборатории). Второй тампон заключают в пробирку с 2 мл бульона, приготовленного на основе перевара бычьего сердца, и интенсивно встряхивают.

Полученную неразведенную взвесь в объеме 0,1 мл и после разведения в 10 и 100 раз засевают на чашку Петри с 5% кровяным агаром. Кроме того, производят посев неразведенной взвеси в 1% сахарный бульон из перевара Хоттингера (среда накопления для аэробной флоры) и бульон, приготовленный на основе перевара бычьего сердца с добавлением 10% нативной лошадиной сыворотки и пенициллина в количестве 1000 ЕД/мл (для выделения генитальных микоплазм). Все посевы инкубируют при температуре 37°C. При появлении роста в жидких средах или отсутствии его на плотных средах рост количественно не оценивают.

Посевы считают стерильными при отсутствии роста микробов на всех средах в течение 7 дней. Идентификацию выделенных микроорганизмов по видовой принадлежности проводят на основании морфологических признаков и биохимических тестов по общепринятым методикам.

У женщин, страдающих привычным невынашиванием, более чем у 50% из канала шейки матки выделяются в большом количестве условно-патогенные микроорганизмы: генитальные микоплазмы, микроорганизмы из семейства энтеробактерий, анаэробные неспорообразующие микроорганизмы. Чаще всего условно-патогенная флора высевается у женщин с истмико-цервикальной недоста-

точностью, особенно при пролабировании плодного пузыря в связи с благоприятными условиями для инфицирования его нижнего полюса восходящим путем из нижних отделов половых путей.

При анализе исходов беременности в зависимости от характера микрофлоры половых путей нами обнаружено, что у женщин, у которых при беременности в канале шейки матки в большом количестве были обнаружены условно-патогенные микроорганизмы, самопроизвольные выкидыши происходили в 3,6 раза, а преждевременные роды в 2,5 раза чаще, чем в группе женщин с нормальной сапрофитной микрофлорой.

Антибактериальная терапия часто дает кратковременный эффект. При повторных обследованиях удается наблюдать смену одних условно-патогенных видов микроорганизмов другими. В условиях длительной госпитализации на фоне сниженного иммунологического статуса женщины создаются условия, благоприятные для селекции госпитальных штаммов микроорганизмов.

#### **ЛЕЧЕНИЕ ПРИ УГРОЗЕ ПРЕРЫВАНИЯ В I И II ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ**

Первый триместр беременности является наиболее сложным периодом беременности и во многом определяет его развитие. В этот период идет формирование плаценты, происходит эмбриогенез и формирование сложных взаимоотношений организма матери и плода. Лечение в этот период беременности следует проводить таким образом, чтобы не нарушать эти сложные процессы, чтобы медикаменты не давали тератогенного или эмбриотоксического эффекта и не нарушали сложных гормональных и иммунологических взаимоотношений. Принимая во внимание, что в ранние сроки беременности (2—4 нед) самопроизвольные выкидыши более чем в 50% наблюдений обусловлены хромосомными аномалиями плода, а гормональные нарушения у матери редко являются причиной выкидыша, мы не рекомендуем проводить лечение особенно в том случае, когда причина выкидыша не ясна.

Лечение беременных с самопроизвольными выкидышами в анамнезе следует начинать до появления клинических признаков угрозы прерывания. Необходима ранняя госпитализация на длительный срок до получения четких объективных данных о том, что процессы функ-

ционирования плаценты полностью обеспечивают развивающийся плод.

В настоящее время нет убедительных данных о безвредности лечения гормонами при беременности. Большинство гормональных препаратов проникает к плоду и могут неблагоприятно влиять на него, что нередко может быть оценено только спустя много лет. К таким препаратам относится диэтилстильбэстрол, который в настоящее время в акушерской практике не используется.

Установлено, что прогестерон оказывает вирилизующее действие на плод женского пола. Н. Х. Латыпова (1982) показала, что из числа девочек пубертатного возраста, подвергшихся внутриутробно воздействию прогестерона в срок беременности от 6 до 12 нед. у 48,5% выявлен интерсексуальный морфотип и у 10,9% — нарушения менструальной функции (против 12,5% и 3,1% в контроле). Следует отметить вирилизующее влияние на плод также прогестинов и норколута, в связи с чем они в акушерской практике не применяются.

На основании изложенного выше необходимо подчеркнуть, что с профилактической целью гормональные препараты при беременности назначать не целесообразно. Необходимо шире использовать немедикаментозные методы лечения: постельный режим, физиотерапию, психотерапию, рефлексотерапию.

Медикаментозные средства, в том числе гормональные, должны назначаться по строгим показаниям в минимальных дозах. С целью ограничения длительности применения медикаментозных средств лечение ими необходимо сочетать с немедикаментозными методами.

При угрозе прерывания беременности в I триместре независимо от причины лечение должно быть комплексным:

1. Постельный режим.
2. Психотерапия, седативные средства: отвар пустырника (Inf. herbae Leonuri 15,0:200,0) по 1 столовой ложке 3 раза в сутки; отвар валерианы (Inf. rad. Valerianae 20,0:200,0) и настойка пустырника (T-gae Leonuri 20,0) по 1 столовой ложке 3 раза в сутки. Во II—III триместре беременности при выраженных психоэмоциональных перегрузках можно использовать такие препараты как триоксазин по 0,3 г 2—3 раза в сутки, тазепам по 0,01 г 2 раза в сутки, седуксен в дозе 0,005 г 1—2 раза в сутки. Создание спокойной обстановки, уверенности в благопо-

лучном завершении беременности, правильного отношения к терапии — необходимые предпосылки для успешного лечения.

3. Спазмолитическая терапия: но-шпа по 0,04 г 3 раза в сутки, свечи с папаверином гидрохлоридом 0,02 г 3—4 раза в сутки. В случае выраженных болей применяют но-шпу по 2 мл внутримышечно 2—3 раза в сутки, баралгин в дозе 2 мл внутримышечно.

4. Патогенетически обоснованная гормональная терапия в зависимости от причин угрозы, гормональных показателей, величины КПИ, срока беременности. Дозы лекарственных средств подбирают под контролем клинических и лабораторных данных.

5. Немедикаментозные и физиотерапевтические методы лечения: иглорефлексотерапия, эндоназальная гальванизация, электроаналгезия, которым следует отдавать предпочтение при лечении беременных женщин.

У женщин с гипофункцией яичников, генитальным инфантилизмом, пороками развития матки гормональное лечение следует начинать с 5 нед беременности с назначения небольших доз микрофоллина по — 0,0125 или 0,025 мг ( $1/4$  или  $1/2$  таблетки) в сутки. В 7 нед беременности к терапии микрофоллином следует добавить лечение туриналом по 0,005 г (1—2 таблетки) в сутки. При низкой экскреции ХГ внутримышечно вводят хориогонин в дозе 750—1000 ЕД 2 раза в неделю. Дозы гормональных препаратов следует подбирать в зависимости от показателей гормонального статуса организма. Если отмечается высокий КПИ, в канале шейки матки большое количество слизи (феномен зрачка +++), то следует уменьшить дозу эстрогенов или увеличить дозу гестагенов (туринал, прогестерон). При отставании роста матки от такового в соответствующий срок беременности и сухой стенке влагалища терапию эстрогенами следует усилить.

Гормональную терапию у этой категории больных следует продолжать до 15—16 нед, пока не закончится формирование плаценты. В 12—14 нед прекращают прием микрофоллина, в 15—16 нед — туринала. Вместо туринала можно использовать прогестерон (1 мл 0,1% раствора внутримышечно через день; на курс 10 инъекций), а в дальнейшем перейти на 12,5% раствор 17 $\alpha$ -оксипрогестерона капроната (2 мл 1 раз в 10 дней).

Принимая во внимание динамичность клинической картины при угрозе прерывания беременности, более

целесообразно назначать кратковременно действующие препараты типа туринала, чем оксипрогестерон-капронат.

В отсутствие признаков угрозы прерывания, а также при нормализации гормональных параметров терапия гормональными препаратами может быть прекращена и в более ранние сроки беременности. Нецелесообразно использовать гормоны в более поздние сроки беременности.

С целью уменьшения доз и длительности гормональной терапии следует проводить электроанальгезию или эндоназальную гальванизацию.

При появлении кровянистых выделений, т. е. при начинающемся выкидыше в 5—10 нед, лечение целесообразно начинать с проведения эстрогенного гемостаза по следующей методике: в 1-й день 1 мл 0,1% раствора эстрадиола дипропионата внутримышечно 3 раза в сутки (через 8 ч); на 2-й день 2 раза (через 12 ч) и на 3—4-й день 1 раз. После этого можно назначать микрофоллин и сочетанную гормональную терапию. Наряду с гемостазом эстрогенами беременным с начавшимся выкидышем необходимо регулярно вводить спазмолитические средства (но-шпа по 2 мл внутримышечно 3—4 раза в сутки или баралгин по 2 мл 2 раза в сутки). Целесообразно применять этамсилат (дицинон) в дозе 0,25 г 3 раза в сутки, аскорутин по 1 таблетке 3 раза в день, эпислон-аминокапроновую кислоту по 2—3 г в сутки.

Эстрогены снижают проницаемость сосудов, улучшают маточноплацентарное кровообращение, ликвидируют спазм. Таким образом, уменьшается внутрикапиллярное давление и обычно прекращаются кровянистые выделения. Эстрогены активируют энзиматические процессы в матке, повышают чувствительность рецепторного аппарата, увеличивают секреторную активность трофобласта и нормализуют таким образом секрецию прогестерона.

Прогестерон снижает парасимпатическое действие эстрогенов, предотвращает разрушение окситоциназы и снижает, таким образом, возбудимость матки. Прогестерон повышает трофические процессы в эндометрии. Хориальный гонадотропин стимулирует функцию желтого тела и секрецию стероидных гормонов, снижает тонус матки, непосредственно действуя на маточную мускулатуру.

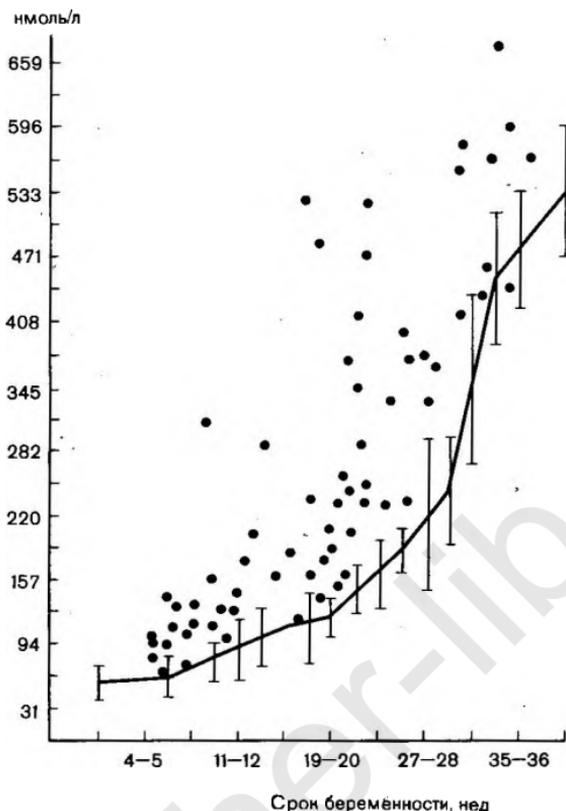
Таким образом, сочетанная гормональная терапия у этого контингента беременных обеспечивает более правильное формирование плаценты и ее функцию, создает условия для физиологического течения беременности. Для профилак-

тики фетоплацентарной недостаточности рекомендуется назначение 20 мл 40% раствора глюкоза в сочетании с 50 мг кокарбоксилазы и 2 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты внутривенно один раз в сутки в течение 10 дней. Во II и III триместре беременности для профилактики фетоплацентарной недостаточности может быть использован в комплексе с перечисленными препаратами теоникол по 0,15 г 3 раза в сутки в течение месяца. Целесообразно проведение курсов гипербарической оксигенации.

При гиперандрогении надпочечникового генеза патогенетически обоснованной является гормональная терапия глюкокортикоидами (дексаметазон, преднизолон). Лечение следует начинать вне беременности. Дозу гормона подбирают индивидуально под контролем экскреции 17-КС. Глюкокортикоидная терапия обеспечивает более полноценную овуляцию и секреторную трансформацию эндометрия. На фоне приема дексаметазона экскреция кетостероидов должна быть в пределах средних нормативных показателей.

В случае выявления повышенного уровня экскреции 17-КС при беременности целесообразно назначать гормон в дозе 0,5 мг или 0,375 мг ( $\frac{3}{4}$  таблетки) до нормализации экскреции 17-КС с постепенным снижением дозы дексаметазона до 0,125 мг ( $\frac{1}{4}$  таблетки). Лечение проводят под контролем анализов. При отсутствии клинических проявлений гиперандрогении однократный подъем уровня экскреции 17-КС не является основанием для назначения терапии глюкокортикоидами. Необходимо в короткий срок (через 2—3 дня) повторить исследование и если вновь отмечен повышенный уровень кетостероидов в моче, назначить гормональную терапию.

Е. С. Ляшко (1984) показала, что у женщин с гиперандрогенией надпочечникового генеза уровень прогестерона в крови превышает норму (рис. 13). Эти данные служат основанием для отказа от препаратов прогестинного ряда при угрозе прерывания беременности у больных с андрогенной гиперфункцией коры надпочечников. В ранние сроки беременности (5—6 нед) при выраженной гипофункции яичников у больных с надпочечниковой гиперандрогенией возможна сочетанная терапия дексаметазоном (преднизолоном) с микрофоллином. В случае выявления сочетанной прогестероновой недостаточности можно назначать туринал по 1—2 таблетки в сутки.



13. Содержание прогестерона в сыворотке крови в течение беременности в норме (сплошная линия) и у женщин с андрогенной гиперфункцией коры надпочечников (обозначено точками) [Ляшко Е. С., 1984].

В сроки 16,20 и 28 нед при гиперандрогении необходим тщательный контроль за уровнем экскреции кетостероидов, так как эти сроки являются критическими для данного вида патологии в связи с возможным увеличением экскреции 17-КС за счет гормонов надпочечников и гипофиза плода. В эти сроки при необходимости следует увеличить дозу глюкокортикоидов. В случае, если адреногенитальный синдром установлен до беременности, лечение глюкокортикоидами следует проводить в течение всей беременности. При прекращении гормональной терапии у таких больных недостаточный уровень глюкокортикоидов восполняется корой надпочечников плода, в результате чего наступает гипертрофия ее, а к моменту рождения может наступить истощение функции надпочечников. Если гиперандрогения в виде стертой формы

выявлена в процессе беременности, то лечение следует прекращать в 32—33 нед, постепенно снижая дозы гормонов с 28—30 недель, чтобы не угнетать функцию надпочечников плода. Одновременно с гормональной терапией целесообразно назначать спазмолитические средства и проводить лечение, направленное на профилактику фетоплацентарной недостаточности (глюкоза, кокарбоксилазу, теоникол, сигетин). Игло-рефлексотерапию и гипербарическую оксигенацию следует проводить чрезвычайно осторожно, так как эти процедуры могут активировать функцию коры надпочечников, что приведет к увеличению экскреции 17-КС.

Больным с миомой матки гормональная терапия эстрогенами противопоказана. Целесообразно назначение туринала или гестенона по 2—4 таблетки в сутки до 16 нед беременности. При клинически выраженной гиперэстрогении (повышенный тонус матки, обильные слизистые выделения) дозу препарата можно увеличить до 4—6 таблеток в сутки. Возможно одновременно назначение 12,5% раствора 17 $\alpha$ -оксипрогестерона капроната по 2 мл 1 раз в 6—10 дней. Одновременно применяют спазмолитические препараты, немедикаментозные методы терапии — электрофорез магния, игло-рефлексотерапию. Применяют также средства профилактики фетоплацентарной недостаточности.

При аборте в ходу, неполном и полном аборте необходимо инструментальное удаление остатков плодного яйца и сгустков крови. При инфицированном аборте целесообразно удалять остатки плодного яйца на фоне антибактериальной терапии. Принципы лечения при септическом аборте такие же, как при послеродовой септической инфекции.

При неразвивающейся беременности в I триместре погибшее плодное яйцо удаляют инструментально. Длительное выжидание при несостоявшемся аборте нецелесообразно в связи с возможностью развития осложнений (нарушение системы гемостаза, инфицирование и др.).

### **Немедикаментозные методы терапии при угрозе прерывания беременности**

**Электроаналгезия.** В патогенезе прерывания беременности большую роль играет функциональное состояние центральной нервной системы. При неблагоприятных воздействиях возможно изменение деятельности как коры

головного мозга, так и гипоталамо-гипофизарной системы, регулирующей физиологические изменения в организме для обеспечения нормального развития беременности. При невынашивании беременности изменения чаще всего возникают у больных с лабильной нервной системой, часто и длительно болеющих в пубертатном возрасте. В прерывании беременности могут играть роль изменения состояния нервной системы, возникшие вследствие патологической импульсации с рецепторов половых органов после перенесенных воспалительных заболеваний либо частых выскабливаний стенок полости матки и других патологических процессов. Большое значение в прерывании беременности имеет эмоциональное напряжение беременной женщины, неоднократное прерывание желанной беременности, страх перед новым выкидышем, неустойчивость семейных отношений и т. д. Все это создает неблагоприятный фон для прогрессирования беременности.

Исследования, проведенные рядом авторов, показывают наличие сложных изменений функции нервной системы у женщин с невынашиванием беременности. Быстрая утомляемость, колебания настроения, психоэмоциональная неустойчивость, вегетативные расстройства могут быть использованы как диагностические тесты при выявлении ослабления коркового контроля и назначении таким беременным профилактических мероприятий для регуляции функционального состояния центральной нервной системы. Это особенно важно в случаях привычного невынашивания, так как на фоне сниженной функциональной активности коры любой раздражитель может обусловить нарушение физиологических процессов, обеспечивающих сохранение беременности.

В последние годы в акушерскую практику внедрен метод электроаналгезии, применяемый для регуляции родовой деятельности, для повышения эффективности психопрофилактической подготовки к родам, лечения легких форм токсикоза беременных и т. д. Электроаналгезия дает возможность эффективно провести немедикаментозную регуляцию функционального состояния центральной нервной системы и повысить активность корковых процессов за счет снижения уровня поступающей с периферии информации. Это свойство электроаналгезии позволяет применить ее в комплексе лечебных мероприятий при угрозе прерывания беременности на всех ее этапах.

Терапию импульсными токами производят с помощью

отечественного аппарата «Электронаркон-1» с использованием фронтомастоидального отведения электродов. Курс лечения составляет 8—10 процедур длительностью 1—1½ ч. Лечение проводят в первой половине дня. Параметры тока подбираются в зависимости от пороговых ощущений больной с учетом клинических проявлений угрозы прерывания беременности.

При проведении процедур у большинства больных наблюдается седативный эффект. Женщины становятся спокойнее, верят в благоприятный исход беременности, сон у них нормализуется. Применение электроаналгезии у этой категории больных позволяет уменьшить объем медикаментозной терапии, а в ряде случаев отказаться от нее.

По данным энцефалографии, проведенной у этих больных до начала терапии и после завершения курса, у всех женщин отмечена нормализация частотно-амплитудных характеристик основного ритма ЭЭГ и его пространственного распределения, уменьшилась выраженность признаков патологической активности. Постепенно снижалась сократительная активность матки, после 5—7 процедур нормализовался тонус. По мере ликвидации проявлений угрозы прерывания беременности улучшалось состояние плода. Шевеление плода становилось более активным. По данным электрокардиографии и фонокардиографии у него исчезали явления хронической гипоксии. Нормализовались показатели термостабильной щелочной фосфатазы и экскреции эстриола соответственно сроку беременности.

**Электрофорез магния синусоидальным модулированным током.** Электрофорез магния СМТ по принципу рефлекторно-сегментальной терапии осуществляют по методике, разработанной А. И. Любимовой и соавт. (1974), с помощью отечественных приборов «Амплипульс-3» «Амплипульс-4». Лечение проводят ежедневно с двухдневным перерывом после 5 процедур; на курс лечения 10—15 процедур. Побочных явлений в процессе лечения не установлено. Электрофорез магния СМТ целесообразно проводить с профилактической целью после хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом в критические по угрозе прерывания беременности сроки.

**Электрорелаксация матки.** Сущность метода электрорелаксации состоит в воздействии переменным током на нервно-мышечный аппарат матки через электроды,

расположенные на передней брюшной стенке и в крестцово-поясничной области. Используют переменный синусоидальный ток в диапазоне частот 50—500 Гц, силой до 10 мА по амплитудному значению на аппарате «Амп-липульс-4». Силу тока подбирают строго индивидуально до появления под электродом на передней брюшной стенке слабой вибрации. Продолжительность процедуры 30 мин, на курс лечения от 1 до 3 процедур. Уже после первого сеанса прекращаются болевые ощущения, а после второго закрепляется терапевтический эффект. Электрорелаксация матки дает эффект быстрее, чем электрофорез магния СМГ, и может быть использована для оказания экстренной помощи при угрозе прерывания беременности.

**Иглорефлексотерапия.** Изучение вопроса о возможности использования иглорефлексотерапии для торможения преждевременно возникшей сократительной активности матки важно потому, что иглоукалывание как один из методов рефлексотерапии оказывает нормализующее влияние на многие звенья патогенеза при патологических состояниях организма. Видными советскими и зарубежными учеными, применявшими иглорефлексотерапию, установлено, что этот вид терапии практически не вызывает неблагоприятных побочных явлений. Последнее очень важно при лечении беременных. По нашим данным, полученным совместно с Г. М. Воронцовой, методика иглотерапии при признаках угрозы прерывания беременности включает в себя воздействие на точки 36E (36III, цзу-сань-ли), 5TR (5X, вай-гуань) и 2F (2XII, синь-цзянь).

Показаниями к иглорефлексотерапии служат:

- 1) признаки угрозы невынашивания беременности, проявляющиеся преждевременным развитием сократительной деятельности матки;
- 2) безуспешность медикаментозной терапии невынашивания;
- 3) непереносимость лекарственных средств и другие виды аллергии;
- 4) необходимость уменьшения дозы и ограничения длительности приема лекарственных средств.
- 5) повышенный тонус матки при истимико-цервикальной недостаточности до и после оперативного вмешательства на шейке матки;
- 6) некоторые осложняющие беременность заболевания;

вегетососудистая дистония, астенизация с признаками угрозы прерывания;

- 7) частая задержка стула, сопровождающая признаки угрозы прерывания беременности.

Относительными противопоказаниями являются тяжелые сопутствующие заболевания и осложнения беременности, при которых противопоказано продолжение беременности, признаки инфицирования плодных оболочек, аномалии развития плода.

Иглоотерапия при угрозе прерывания беременности представляет собой многозвеньевой процесс, который сопровождается нормализацией нарушенных функций центральной нервной системы и стабилизацией вегетососудистых реакций.

Введение игл в указанные точки вызывает раздражение чувствительных окончаний, заложенных в коже, подкожной жировой клетчатке, периваскулярных сплетениях, встречающихся по пути введения иглы. Местная реакция проявляется в виде слабо выраженного онемения, тяжести, тепла и ощущения прохождения электрического тока. Возникающий при этом поток импульсов по афферентным соматическим и вегетативным волокнам нервных стволов центростремительно распространяется в соответствующие месту раздражения сегменты спинного мозга, вызывая реакцию не только в пределах указанных сегментов, но и за их пределами, оказывая релаксирующее влияние на матку. Поток импульсов передается в вышележащие отделы центральной нервной системы — гипоталамус, лимбико-ретикулярную формацию, кору головного мозга, обуславливая развитие общей реакции.

Нормализация повышенной сократительной активности матки в результате иглоотерапии сопровождается стабилизацией артериального давления, улучшением общего состояния и сна. Токолитическое действие иглоотерапии вызывает положительные изменения концентрации веществ, участвующих в регуляции сократительной деятельности матки: повышение содержания прогестерона и кортикостероидов, снижение в крови уровня серотонина, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы. Состояние плода улучшается.

Методика проведения иглоотерапии заключается в следующем.

Рецепт № 1: I сеанс (1-й день) — 36Е справа (или слева у левшей); II сеанс (2-й день) 36Е слева; III сеанс (3-й день) 36Е справа в сочетании с воздействием

на точку 5TR слева; IV сеанс (5-й день) — 36E слева и 5TR справа; V сеанс (7-й день) — 36E справа и 5TR слева; VI сеанс (9-й день) — 36E слева и 5TR справа. Этот рецепт рекомендуется беременным с повышенной сократительной активностью матки и артериальной гипотензией и астенизацией.

Рецепт № 2: I сеанс (1-й день) — 2F справа; II сеанс (2-й день) — 2F слева; III сеанс (3-й день) — 2F справа и 5TR слева; IV сеанс (5-й день) — 2F слева и 5TR справа; V сеанс (7-й день) — 2F справа и 5TR слева; VI сеанс (9-й день) — 2F слева и 5TR справа. Рецепт используется при лечении женщин с нормальными цифрами артериального давления, а также с гипертензией, ожирением и аденогенитальным синдромом, т. е. в отсутствие астенизации.

При более выраженных симптомах угрозы прерывания и значительном укорочении шейки матки с первых же сеансов применяют перекрестное сочетание акупунктурных точек 36E и 5TR или 2F и 5TR. По данной схеме в течение одного курса на одну и ту же точку воздействуют не более 3—4 раз. Первые 3 сеанса рекомендуется проводить ежедневно, последующие 2—3 через 1—2 дня. Для достижения стойкой релаксации матки, устранения признаков угрозы невынашивания и улучшения общего состояния беременных достаточно 4—6 сеансов на курс. Однако при более выраженных проявлениях угрозы прерывания беременности длительность курса может составить 7—11 сеансов. Продолжительность одного сеанса не более 10—15 мин. Глубина введения иглы определяется появлением предусмотренных ощущений в виде слабо выраженного тепла, тяжести, онемения, прохождения тока. В течение первых 2 сеансов возможна реакция плода в виде появления более активного шевеления. Это связано с релаксацией матки и является одним из показателей явного снижения во время процедуры высокого тонуса матки.

Первый сеанс рассматривается как ориентировочный и длится 10—15 мин. При этом используют тормозной метод введения иглы. В это время необходимо выяснить реакцию организма на введение иглы, характер предусмотренных ощущений, определить артериальное давление и частоту пульса.

Длительность следующих сеансов составляет 10—40 мин в зависимости от исходного состояния женщины. Использование точки 36E более целесообразно в утрен-

ние часы, 5TR и 2F в вечерние. Извлечение игл у всех беременных производят одним движением с предварительной фиксацией кожи с двух сторон иглы двумя пальцами. При повторных курсах число сеансов на 1—3 меньше, чем в предыдущем курсе.

Учитывая простоту метода, отсутствие отрицательного влияния на состояние женщины и плода, иглотерапию можно применять в условиях женской консультации при наличии акушера-гинеколога, прошедшего специальную подготовку.

### **Лечение беременных с истмико-цервикальной недостаточностью**

Наиболее частым осложнением во II триместре у беременных с привычным невынашиванием является истмико-цервикальная недостаточность. С целью сохранения беременности при истмико-цервикальной недостаточности предложены как консервативные, так и оперативные методы лечения данной патологии.

С тех пор как в 1955 г. S. Shirodkar впервые разработал и применил на практике хирургический метод лечения истмико-цервикальной недостаточности во время беременности, появилось значительное число модификаций хирургических способов лечения.

Методы и модификации хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности во время беременности можно разделить на три группы: 1) механическое сужение функционально неполноценного внутреннего зева шейки матки; 2) зашивание наружного зева шейки матки; 3) сужение шейки матки путем создания мышечной дубликатуры по боковым стенкам шейки матки.

Метод сужения канала шейки матки путем создания мышечной дубликатуры по боковым стенкам его является наиболее патогенетически обоснованным. Однако он не нашел широкого применения ввиду сложности, а также в связи с тем, что он неприменим при выраженном укорочении шейки матки, рубцовых изменениях, старых разрывах.

Методы сужения внутреннего зева шейки матки используются более широко при всех вариантах истмико-цервикальной недостаточности. Кроме того, методы сужения внутреннего зева более благоприятные, так как при этих операциях остается дренажное отверстие. При зашивании наружного зева в полости матки образуется

замкнутое пространство, что является неблагоприятным при наличии в матке скрытой инфекции. Среди операций, устраняющих неполноценность внутреннего зева шейки матки, наиболее широкое распространение получили модификации метода, Широкара: метод Макдональда, круговой шов по методу Любимовой, П-образные швы по методу Любимовой и Мамедалиевой. При зашивании наружного зева шейки матки чаще всего используют метод Сенди, при сужении канала шейки матки модификацию метода Терьяна.

Несмотря на многообразие существующих методов, вопрос о хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности нельзя считать полностью решенным. Значительная травматизация шейки матки в родах при всех методах ее зашивания, недостаточная эффективность при пролабировании плодного пузыря заставляют изыскать новые методы лечения истмико-цервикальной недостаточности.

Показания к хирургическому лечению истмико-цервикальной недостаточности следующие:

- 1) наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов (во II—III триместре беременности);
- 2) прогрессирующая по данным клинического обследования недостаточность шейки матки: изменение консистенции (появление дряблости), укорочение, постепенное увеличение «зияния» наружного зева и всего канала шейки матки с раскрытием внутреннего зева.

Противопоказанием к хирургическому лечению истмико-цервикальной недостаточности служат:

- 1) заболевания и патологические состояния, являющиеся противопоказанием к сохранению беременности (тяжелые формы заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, почек, инфекционные, психические и генетические заболевания);
- 2) повышенная возбудимость матки, не исчезающая под действием медикаментозных средств;
- 3) беременность, осложненная кровотечением;
- 4) уродство плода, наличие неразвивающейся беременности по данным объективного исследования (ультразвуковое сканирование, результаты генетического обследования);
- 5) III—IV степень чистоты влагалищной флоры и наличие патогенной микрофлоры в отделяемом канала

шейки матки. Следует отметить, что эрозия шейки матки не является противопоказанием к хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности, если не выделяется патогенная микрофлора. В этом случае целесообразно применять методы сужения внутреннего зева шейки матки; метод Сенди противопоказан.

Хирургическую коррекцию истмико-цервикальной недостаточности обычно осуществляют в период от 11 до 27 нед беременности. Срок производства операции следует определять индивидуально в зависимости от времени возникновения клинических проявлений истмико-цервикальной недостаточности. Результаты микробиологических исследований показывают, что при хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности позже 20 нед, а также при пролабировании плодного пузыря в любой срок беременности условно-патогенные микроорганизмы высеивали в большом количестве из канала шейки матки значительно чаще по сравнению с оперированными в 11—17 нед беременности. С целью профилактики внутриматочной инфекции целесообразно производить операцию в 13—17 нед, когда отсутствуют значительные укорочение и раскрытие шейки матки. С увеличением срока беременности недостаточность «запирательной» функции истмуса ведет к механическому опусканию и пролабированию плодного пузыря. Это создает условия для инфицирования нижнего полюса его восходящим путем, из нижних отделов половых путей на фоне нарушения барьерной антимикробной функции содержимого канала шейки матки. Помимо этого, плодный пузырь, внедряясь в канал, способствует дальнейшему его расширению. В связи с этим оперативное вмешательство в более поздние сроки беременности при выраженных клинических проявлениях истмико-цервикальной недостаточности менее эффективно.

Предложены следующие методы хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности:

1. Метод зашивания шейки матки круговым кисетным швом по Макдональду. В асептических условиях шейку матки обнажают с помощью влагалищных зеркал. Щипцами Мюзо захватывают переднюю и заднюю губы шейки матки и подтягивают их кпереди и книзу. На границе перехода слизистой оболочки переднего свода влагалища на шейку матки накладывают кисетный шов, концы нитей завязывают узлом в переднем своде

влагалища. В качестве шовного материала можно использовать лавсан, шелк, хромированный кетгут. С целью предотвращения прорезывания тканей при затягивании кисетного шва целесообразно ввести в канал шейки матки расширитель Гегара № 6.

2. Вместо кисетного шва по методу Макдональда применяют модификацию Лысенко и соавт. Капроновую или лавсановую нить проводят в подслизистом слое влагалищной части шейки матки на уровне сводов с выколом в переднем и заднем сводах. Концы лигатур завязывают в переднем своде. Подслизистое круговое расположение нити обеспечивает равномерную собранность шейки матки по всей окружности и исключает соскальзывание нити.

3. Круговой шов по методу Любимовой. Сущность данного метода заключается в сужении истмической части шейки матки в области внутреннего зева с помощью нити из медной проволоки в полиэтиленовом чехле, без рассечения и многократного прокалывания слизистой оболочки влагалища.

В асептических условиях шейку матки обнажают в зеркалах, и захватывают щипцами Мюзо. Медную проволоку в полиэтиленовом чехле фиксируют 4 лавсановыми или шелковыми швами на передней, задней и боковых стенках шейки матки ближе к внутреннему зеву. Проволоку постепенно закручивают зажимом. Чтобы не перетянуть проволоку и не вызвать нарушения питания тканей шейки матки в канал помещают расширитель Гегара № 6. Круговой шов располагают на поверхности слизистой оболочки. Его расслабление устраняют путем простого подкручивания проволоки мягким зажимом. Круговой шов накладывают при достаточной длине шейки матки и отсутствии грубой деформации ее.

4. П-образные швы на шейку матки по методу Любимовой и Мамедалиевой. В асептических условиях шейку матки обнажают с помощью влагалищных зеркал. Щипцами Мюзо захватывают переднюю и заднюю губы шейки матки и подтягивают их кпереди и книзу. На границе перехода слизистой оболочки переднего свода влагалища на шейку матки, отступя 0,5 см от средней линии вправо, шейку матки прокалывают иглой с лавсановой нитью через всю толщу, производя выкол в заднем своде. Затем конец нити переводят в боковой свод слева, иглой прокалывают слизистую оболочку и часть толщи шейки матки с выколом в переднем своде

на уровне первого вкола. Концы нити берутся на зажимы. Вторую лавсановую нить проводят также через всю толщу шейки матки, делая вкол на 0,5 см влево от средней линии. Конец второй лавсановой нити переводят в боковой свод справа, затем прокалывают слизистую оболочку и часть толщи шейки матки с выколом в переднем своде. Концы нитей затягивают и завязывают тремя узлами в переднем своде. Во влагалище на 2—3 ч вводят тампон.

5. Сужение канала шейки матки путем создания мышечной дубликатуры по боковым стенкам шейки матки (модификация Орехова и Карахановой метода Терьяна).

После соответствующей обработки шейку матки обнажают в зеркалах, переднюю и заднюю губы захватывают щипцами Мюзо и подтягивают шейку кпереди и книзу. На 3 и 9 ч слизистую оболочку влагалищной порции шейки матки продольным разрезом рассекают до сводов (на 2 см) и отсепааровывают в стороны на 0,5 см. Из мышечной ткани с обеих сторон путем наложения 3—4 кетгутовых швов создают дубликатуру (без иссечения тканей). С этой целью иглу проводят ближе к краю отсепаарованной слизистой оболочки с захватом достаточной части мышечного слоя вбок и вглубь. Выкол иглы производят несколько не доходя до срединной линии. Той же иглой с нитью осуществляют подобный захват мышечной ткани на другой половине от средней линии. При завязывании нити, захваченные в глубине мышечные ткани, выпячиваясь, создают дубликатуру, которая способствует сужению просвета канала шейки матки. Слизистую оболочку ушивают отдельными кетгутовыми швами. Для оценки эффективности дубликатуры в момент наложения и завязывания швов в канал шейки матки вводят расширитель Гегара № 5. При успешном выполнении операции стенки канала шейки матки достаточно плотно охватывают расширитель.

Наряду с операциями, направленными на устранение зияния внутреннего зева путем наложения кругового шва, могут быть использованы методы лечения истмикоцервикальной недостаточности путем зашивания наружного зева шейки матки.

1. Наиболее широкое распространение получил метод Сенди [Szendi B., 1961]. Шейку матки обнажают в зеркалах. С помощью мягких кишечных зажимов фиксируют переднюю губу шейки матки и вокруг наружного зева иссекают слизистую оболочку шириной 0,5 см. Затем фиксируют заднюю губу и в области наружного зева

иссекают слизистую оболочку шириной 0,5 см. После этого переднюю и заднюю губу шейки матки сшивают между собой отдельными кетгутowymi или шелковыми швами. Во влагалище на 2—3 ч вводят тампон.

Операция по Сенди неэффективна при деформации шейки матки и пролабировании плодного пузыря. Этот вид оперативного вмешательства нецелесообразно проводить при эрозиях шейки матки, подозрении на скрытую инфекцию и обильном количестве слизи в канале шейки матки.

2. Метод Бадена и соавт. [Baden W. et al., 1960]. После обнажения шейки матки в зеркалах в области передней и задней губ иссекают лоскут шириной 1—1,5 см. Переднюю и заднюю губы шейки матки сшивают в переднезаднем направлении отдельными швами. Образовавшийся «мостик» препятствует пролабированию плодного пузыря. По бокам имеются отверстия для оттока содержимого канала шейки матки.

**Ведение послеоперационного периода при истмикоцервикальной недостаточности без пролабирования плодного пузыря.** При операции на шейке матки по методам Макдональда, Любимовой, наложении П-образных швов на шейку матки, сужении канала по методу Орехова и Карахановой разрешается вставать и ходить сразу после операции. В течение первых 2—3 сут с профилактической целью назначают спазмолитические средства: свечи с папаверином, но-шпу по 0,04 г 3 раза в день. В случае повышенной возбудимости матки целесообразно применять партусистен или бриканил по 2,5 мг ( $1/2$  таблетки) или 1,25 мг ( $1/4$  таблетки) 4 раза в сутки в течение 10—12 дней. С профилактической целью следует проводить электрофорез магния СМТ.

В первые 2—3 дня после операции проводят осмотр шейки с помощью зеркал, обработку влагалища и шейки матки 3% раствором перекиси водорода, раствором фурацилина 1:5000, борogliцеринoм или цигеролом (5—6 мл).

Антибактериальную терапию назначают при обширной эрозии и появлении палочкоядерного сдвига в формуле крови с учетом чувствительности микрофлоры к антибиотикам. Необходимо учитывать возможность неблагоприятного действия на плод. В такой ситуации препаратами выбора являются полусинтетические пенициллины, которые находят наиболее широкое применение в акушерской практике. Однако можно использовать также цефалоспорины и гентамицин. Наиболее часто больным

вводят ампициллин в дозе 2 г в сутки в течение 5—7 дней. Одновременно назначают нистатин по 500000 ЕД 4 раза в сутки, аскорбиновую кислоту по 0,1 г 3 раза в сутки. При неосложненном течении послеоперационного периода беременная через 5—7 дней после операции может быть выписана под амбулаторное наблюдение.

В амбулаторных условиях осмотр шейки матки производят каждые 2 нед. Лавсановые швы снимают в 37—38 нед беременности. После снятия швов на шейке определяется плотное фиброзное кольцо.

При операции по методу Сенди или его модификации беременной разрешают вставать на 2—3-й день после операции.

Обработку влагалища и шейки матки 3% раствором перекиси водорода, раствором фурацилина (1:5000), бороглицерином или цигеролом в первые 4—5 дней производят ежедневно, затем через день или в зависимости от состояния шейки матки. Кетгутовые швы отторгаются через 9 дней. Шелковые или лавсановые швы снимают на 9-е сутки. В области наружного зева при эффективной операции определяется рубец.

Антибактериальные препараты и β-миметики назначают в зависимости от клинической ситуации как при операции с ушиванием внутреннего зева шейки матки.

**Ведение послеоперационного периода при истмико-цервикальной недостаточности с пролабированием плодного пузыря.** При пролабировании плодного пузыря методом выбора при хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности является метод наложения П-образных швов на шейку матки. Может быть использован круговой шов по методу Любимовой. Методика операции та же, что описана выше, но плодный пузырь заправляют влажным тампоном. Бережно накладывают лавсановые швы и, подтягивая их, осторожно убирают тампон. После операции назначают постельный режим не менее чем на 10 дней. Для уменьшения давления подлежащей части и плодного пузыря на нижний сегмент матки ножной конец кровати приподнимают на 25—30 см.

В связи с тем что при пролабировании плодного пузыря создаются благоприятные условия для инфицирования его нижнего полюса, всем беременным проводят антибактериальную терапию. Антибиотик выбирают с учетом чувствительности к нему выделенных бактерий. При микробиологическом исследовании в момент пролабирования плодного пузыря чаще всего обнаруживается ассоциация

2—3 видов микроорганизмов: эшерихий и энтерококка, микоплазм и стрептококка группы А или В, микоплазм, клебсиелл и энтерококков.

В качестве антибактериальных средств чаще всего назначают ампициллин в дозе 2 г в сутки в течение 5—7 дней. Арсенал антибактериальных средств при беременности ограничен вследствие неблагоприятного влияния некоторых из них на плод. Следует отметить, что антибактериальная терапия часто дает кратковременный эффект. При повторных исследованиях нередко наблюдается смена одних условно-патогенных видов бактерий другими. По-видимому, в условиях длительной госпитализации на фоне иммунологического статуса создаются условия, благоприятные для селекции госпитальных штаммов микроорганизмов. Элиминация одних видов микроорганизмов с помощью лекарственных средств создает условия для заселения биотопа не обычной условно-патогенной флорой, а устойчивыми к применяемым препаратам госпитальными штаммами условно-патогенных микроорганизмов.

Помимо антибактериальной терапии назначают ежедневную санацию влагалища, обработку шейки матки 3% раствором перекиси водорода, раствором фурацилина 1:5000. Для обработки шейки матки можно использовать синтомициновую эмульсию, цигерол, бороглицерин, через 5—6 дней — масло шиповника, облепихи. Для профилактики сократительной деятельности матки назначают β-миметики — партусистен или бриканил в дозе 0,5 мл в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия внутривенно капельно, а в дальнейшем переходят на таблетированный препарат по 5 мг 4 раза в сутки, постепенно уменьшая дозу до 5 мг в день. Лечение проводят в течение 10—12 дней. Одновременно назначают изоптин по 0,04 г 3—4 раза в день.

По окончании токолитической терапии или при необходимости уменьшения дозы и длительности применения β-миметиков проводят электрофорез магния, лечение спазмолитиками.

Больные с этой патологией должны находиться в стационаре в течение 1—1½ мес в зависимости от течения беременности и возможных осложнений. В дальнейшем осуществляют амбулаторное наблюдение за течением беременности, каждые 2 нед производят осмотр шейки матки в зеркалах. Швы снимают в 37—38 нед беременности.

Наиболее частым осложнением после хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности с использованием лавсановых, шелковых, капроновых швов является прорезывание тканей шейки матки нитью. Это может наступить, во-первых, в том случае, если возникает сократительная активность матки, а швы не сняты; во-вторых, если технически операция выполнена неправильно и шейка матки перетянута швами; в-третьих, если ткань шейки матки поражена воспалительным процессом.

В этих случаях при наложении круговых швов по Макдональду или Любимовой возможны образование пролежней, а в дальнейшем свищей, поперечные или круговые отрывы шейки матки. При прорезывании П-образных швов разрыв шейки матки происходит в основном на задней губе, где швы пересекаются. В случае прорезывания швы должны быть сняты. Лечение раны на шейке матки проводят с применением тампонов с цигеролом, синтомициновой эмульсией, маслом шиповника, облепихи.

При наличии патогенной микрофлоры в посевах содержимого канала шейки матки назначают антибиотики с учетом чувствительности к ним выделенных микроорганизмов. В дальнейшем при заживлении раны на шейке матки операция может быть произведена повторно. При невозможности повторной хирургической коррекции показана консервативная терапия, заключающаяся в длительном соблюдении постельного режима в кровати с приподнятым ножным концом и назначении средств, направленных на снятие возбудимости матки.

В последние годы описаны нехирургические методы коррекции истмико-цервикальной недостаточности. С этой целью применяют различные пессарии. А. Jorde и соавт. (1978) используют фиксирующий пессарий в форме куба, изготовленный из каллокрита. Н. Bayer (1980) с успехом применил кольцевидный пессарий. Можно использовать кольцо Гольджи.

Нехирургические методы имеют ряд преимуществ: они бескровны, чрезвычайно просты и применимы в амбулаторных условиях. Обработку влагалища и кольца пессария следует проводить фурацилином и бороглицерином каждые 2—3 нед для профилактики инфекции. Эти методы могут быть использованы при функциональной истмико-цервикальной недостаточности, если наблюдаются только размягчение и укорочение шейки матки, но канал шейки матки закрыт, при подозрении на истмико-

цервикальную недостаточность для профилактики раскрытия шейки матки.

При выраженных проявлениях истмико-цервикальной недостаточности эти методы малоэффективны. Вместе с тем кольцевидный пессарий и пессарий-кольцо Гольджи могут использоваться после зашивания шейки матки для уменьшения давления на шейку матки и профилактики более тяжелых последствий истмико-цервикальной недостаточности (свищи, разрывы шейки матки).

В связи с тем что часто трудно провести грань между функциональной и органической истмико-цервикальной недостаточностью, а также тем, что эта патология часто встречается у больных с гиперандрогенией, при которой уровень прогестерона высокий, мы не применяем большие дозы прогестерона. Кроме того, необходимо учитывать возможность неблагоприятного вирулизирующего действия на плод больших доз прогестерона.

## Глава 5

### **ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ (КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ)**

Преждевременные роды — это роды, наступившие при сроке беременности от 28 до 37 нед с первого дня последней менструации [ВОЗ, 1973]. Срок беременности 28 нед отделяет самопроизвольный выкидыш от преждевременных родов. Это имеет немаловажное значение, поскольку дети, рожденные после 28 нед беременности, в большинстве случаев способны к внеутробному существованию. Частота преждевременных родов колеблется от 5 до 12%. Среди умерших в перинатальном периоде удельный вес недоношенных детей составляет 40—60%. Высокие показатели перинатальной смертности обусловлены общей физиологической незрелостью организма недоношенного ребенка, в результате чего его адаптационные механизмы неполноценны и резервные возможности приспособления к внеутробной жизни быстро истощаются.

Преждевременные роды, как и невынашивание в целом, вызываются разнообразными причинами.

Для женщин с преждевременными родами характерны проявления общего и генитального инфантилизма, нарушения менструальной функции, высокий индекс перенесенных в детском возрасте инфекционных заболева-

ний. В анамнезе нередко встречаются указания на предшествующее прерывание беременности (искусственные или самопроизвольные аборт, преждевременные роды). Кроме тех причин, которые характерны для невынашивания в целом, большое место в этиологии преждевременных родов занимают осложнения, связанные с беременностью: угроза прерывания беременности на всех ее этапах, токсикозы, аномалии прикрепления плаценты, преждевременная отслойка нормально или низко расположенной плаценты, неправильное положение плода.

Перерастяжение матки при многоплодии или многоводии также способствует преждевременным родам. В механизме развития преждевременных родов важную роль играет гормональная активность плода. Хотя организм плода тесно связан с материнским, он способен самостоятельно поддерживать свой гормональный фон.

При изучении гормональных параметров при самопроизвольных преждевременных родах и кесаревом сечении, выполненном до начала родовой деятельности в те же сроки беременности, выявлено, что уровень ДЭА и кортизола достоверно выше в родах, чем при кесаревом сечении. Высокое содержание этих гормонов в сосудах пуповины является не только следствием родового стресса, но и усиленной активности коры надпочечников плода.

### **НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ О РАЗВИТИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

Родовой акт — сложный многозвеньевой процесс, который возникает и завершается в результате взаимодействия многих систем организма. Он протекает при сформированной родовой доминанте, объединяющей в единую динамическую систему как высшие нервные центры, так и исполнительные органы.

Известно, что со временем число вновь открытых веществ и факторов, влияющих на сократительную активность матки, неуклонно возрастает. В настоящее время можно говорить о тесном взаимодействии биологически активных веществ и стероидных гормонов. Беременность характеризуется накоплением гормонов-медиаторов в связанных формах, созданием определенного резерва биологически активных веществ. Во время родового акта происходит активация систем нейрогуморальной регуляции, которая проявляется повышением общей секреторной активности организма, перераспределением фракций

гормонов и медиаторов в сторону повышения содержания биологически активных форм.

Наряду с генерализованной активацией систем нейрогуморальной регуляции при нормальной родовой деятельности наблюдается усиление метаболических процессов в миометрии — увеличение содержания РНК, ДНК, повышение активности окислительно-восстановительных ферментов.

Во время беременности в матке происходят значительные количественные и качественные изменения: гипертрофия и пассивное растяжение мышечных клеток, перестройка сосудистой системы соединительнотканной структуры. Вследствии этих изменений масса матки увеличивается в 15—20 раз, а объем — в 700—1000 раз. Изменяется соотношение между мышцами и соединительной тканью. Происходит молекулярная перестройка мышечных клеток и на различных участках матки возникают значительные различия в содержании активных белков и фосфатов высокой энергии. Матка становится готовой выполнить свою уникальную функцию — обеспечить максимальную защиту плода и оптимальные условия для его существования, а затем, продуцируя огромную мышечную энергию, изгнать содержимое, т. е. осуществить процесс родов.

Основной функцией мускулатуры является сокращение. Мускулатура матки состоит из гладкомышечных клеток длиной до 50—90 мкм и диаметром до 2,5—4 мкм. Пучок их образует три слоя: внутренний циркуляторный, средний наиболее мощный, спиральный и наружный продольный.

К концу беременности длина мышечной клетки 500—800 мкм, а диаметр 5—10 мкм. В отличие от прежних представлений следует отметить, что они не образуют синцития, каждая мышечная клетка обладает самостоятельной клеточной мембраной.

Внутри клетки имеются контрактивные фибриллы, состоящие из цепочек актина и миозина. В присутствии эстрогенов один из импульсов изменяет электрический потенциал клеточной мембраны и ее проницаемость, вследствие чего ионы  $Ca^{2+}$  могут проникнуть в пространство между контрактивными нитями.

Комплекс актомиозина отщепляет группу фосфора от АТФ, обеспечивая таким образом энергию, необходимую для сокращения мышечной клетки. Под влиянием этой энергии в структуре нитей актина и миозина происходит

перестройка, совершатся сокращение. Синтез актомиозина регулируется эстрогенами. С участием эстрогенов синтезируются фосфаты большой энергии (АТФ). Если мышца находится в покое, то клеточная мембрана непроницаема для некоторых ионов. Ионы калия располагаются на внутренней, а положительно заряженные ионы натрия — на наружной поверхности клеточной поверхности. Между этими поверхностями возникает разность электрического потенциала, при которой отрицательный полюс находится внутри мембраны (поляризация мембраны). Напряжение между двумя полюсами представляет собой мембранный потенциал покоя. При сокращении мышцы мышечная клетка активируется так, что под влиянием импульса до тех пор непроницаемая клеточная мембрана становится электропроводной: поток ионов натрия поступает в клетку, а ионы калия выходят из нее, т. е. клеточная мембрана деполяризуется, снижается ее мембранный потенциал.

Двойную функцию матки регулируют две системы — защитная и активирующая. Наиболее важным звеном регуляции функции матки является эндокринная регуляция.

Задача защитного механизма — воспрепятствовать освобождению сил, достаточных для возникновения ритмических сокращений матки. Среди защитных механизмов самую важную роль играет прогестерон, точнее  $20\alpha$ - и  $20\beta$ -дигидроксипрогестерон. Применяя большие дозы прогестерона, нельзя предупредить или приостановить выкидыш или преждевременные роды. Тем не менее защитная роль прогестерона доказана многочисленными исследованиями.

Так удаление желтого тела в первые недели беременности, как правило, ведет к прерыванию ее. В более поздние сроки беременность не прерывается, так как плацента продуцирует достаточное количество прогестерона для поддержания беременности. При снижении уровня прогестерона на 50% беременность прерывается. Установлено, что в тех случаях, когда не удается вызвать роды введением окситоцина, уровень прогестерона высокий. Доказано также местное защитное действие прогестерона, препятствующее распространению импульса с одной мышечной клетки на другую. Прогестерон оказывает влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, тормозя высвобождение окситоцина из гипофиза.

Среди активирующих механизмов следует прежде всего отметить окситоцин — нейрогормон, который выра-

батывается в ядрах гипоталамуса. К концу беременности чувствительность матки к окситоцину повышается в 10—20 раз. Окситоцин действует непосредственно на мышечные волокна, снижая потенциал состояния покоя клеточной мембраны и тем самым порог раздражимости матки. Чувствительность матки к окситоцину регулируется стероидными гормонами: эстрогены ее увеличивают, а прогестерон снижает.

В последние годы проведены исследования с целью изучения роли простагландинов в развязывании родовой деятельности. Во время родов отмечено повышение уровня простагландинов, причем концентрация их в сосудах матки выше, чем в периферической крови. Простагландинами можно вызвать роды практически во все сроки беременности. Интересно отметить, что механические раздражения, даже обычное влагалищное исследование, сопровождается выбросом простагландинов. Синтез простагландинов осуществляется в эндометрии из естественного предшественника — арахидоновой кислоты.

Эстрогены не вызывают сокращения миометрия, но относятся к активирующим механизмам, так как увеличивают раздражимость матки, повышают ее чувствительность к окситоцину и простагландинам, снижая потенциал состояния покоя клеточной мембраны. Они способствуют созреванию шейки матки и, взаимодействуя с другими гуморальными веществами, создают определенную готовность матки к родам.

Важную роль в регуляции родовой деятельности играет система ацетилхолин — холинэстераза. По мере развития беременности увеличивается концентрация ацетилхолина в плазме крови в виде биологически активной формы при одновременно низкой концентрации ацетилхолинэстеразы.

В регуляции родовой деятельности известная роль принадлежит также катехоламинам: норадреналин является мощным стимулятором сокращений матки, адреналин же дает различный эффект в зависимости от гормональных соотношений в организме женщины. При высоком содержании прогестерона и активации  $\beta$ -адренорецепторов введение адреналина подавляет сократительную деятельность матки. В родах при активации  $\alpha$ -адренорецепторов адреналин усиливает маточные сокращения, потенцируя действие ацетилхолина.

Действие важнейших медиаторов, влияющих на сократительную деятельность матки, — ацетилхолина и ка-

техоламинов тесно связано с соотношением эстрогенов и прогестерона. В последние годы появились сообщения о влиянии на сократительную активность миометрия биологически активных веществ кининов — тканевых гормонов.

Таким образом, под действием защитных механизмов, в первую очередь прогестерона, мембранный потенциал мышечной клетки гиперполяризуется. Гиперполяризация вызывает увеличение порога возбуждения и снижение проводимости. В связи с повышением порога возбудимости импульсы обычной интенсивности как внешние, так и внутренние не в состоянии вызвать возбуждение.

При возбуждении мышцы матки мембрана деполяризуется, вследствие чего изменяется не только проницаемость для  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , но и для других ионов, особенно  $\text{Ca}^{+2}$ . Находящийся во внеклеточном пространстве  $\text{Ca}^+$  сначала поступает в  $\text{Ca}^{2+}$ -депо, связанное с клеточной мембраной, а затем во внутриклеточное пространство. Мобилизация  $\text{Ca}^{2+}$  из депо и транспорт его внутри клетки осуществляются с помощью эндогенного простагландина. Окситоцин непосредственно стимулирует поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку. Под действием прежде всего гормональных стимулов активируется система простагландинов —  $\text{Ca}^{2+}$  и происходит сокращение матки.

Понимание действия защитных и активирующих сил, ведущих к сократительной активности матки, дает возможность, воздействуя на различные звенья механизма родовой деятельности, подавлять или усиливать ее в зависимости от конкретной акушерской ситуации.

### **КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

Целесообразно различать угрожающие, начинающиеся и начавшиеся преждевременные роды.

Угрожающие преждевременные роды характеризуются болями в пояснице и в нижней части живота. Возбудимость и тонус матки повышены, что может быть подтверждено данными гистерографии и тонусметрии. При влагалищном исследовании обнаруживается, что шейка матки сохранена, наружный зев матки закрыт. У повторнородящей он может пропускать кончик пальца. Нередко отмечают подтекание околоплодных вод и повышенная двигательная активность плода.

При начинающихся преждевременных родах обычно выражены схваткообразные боли внизу живота или регулярные схватки, что подтверждается данными гистерографии. При влагалищном исследовании отмечаются изменения шейки матки (укорочение, нередко сглаженность). Часто наблюдается преждевременное излитие околоплодных вод.

Для начавшихся преждевременных родов характерны регулярная родовая деятельность и динамика раскрытия шейки матки (более 2—4 см), что свидетельствует о наличии далеко зашедшего патологического процесса.

Течение преждевременных родов характеризуется рядом особенностей:

1. Преждевременные роды почти в 40% случаев начинаются с преждевременного излития околоплодных вод.

2. При преждевременных родах нередко имеют место аномалии родовой деятельности: слабость родовой деятельности, дискоординация, чрезмерная родовая деятельность.

3. Преждевременные роды часто бывают быстрыми или стремительными в связи с проявлением истмикоцервикальной недостаточности. В то же время продолжительность родов может увеличиться вследствие незрелости шейки матки, неподготовленности системы нейрогуморальных и нейроэндокринных механизмов регуляции родовых сил.

4. При преждевременных родах наиболее частым осложнением является дородовое кровотечение в результате отслойки низко или нормально расположенной плаценты или предлежания плаценты. Нередко наблюдается также кровотечение в послеродовом и раннем послеродовом периодах вследствие задержки частей плаценты.

5. Нередко возникают инфекционные осложнения в родах (хориоамнионит) и в послеродовом периоде (эндомиометриты, флебиты и т. д.).

6. В родах часто наблюдается гипоксия плода.

Диагностика угрожающих и начинающихся родов нередко представляет значительные трудности.

При поступлении беременной по поводу преждевременных родов необходимо: 1) выяснить возможную причину угрозы или наступления преждевременных родов; 2) установить срок беременности и предполагаемую массу плода, его положение, предлежание, характер сердцебиения плода, характер выделений из влагалища (около-

плодные воды, кровотечение), состояние шейки матки и плодного пузыря, наличие или отсутствие признаков инфекции, наличие родовой деятельности и ее интенсивность; 3) определить стадию развития преждевременных родов (угрожающие, начинающиеся, начавшиеся), так как терапия должна быть строго дифференцирована. При угрожающих или начинающихся родах возможна терапия, направленная на сохранение беременности. При начавшихся родах такое лечение уже неэффективно; необходимо создать оптимальные условия для недоношенного плода и бережного родоразрешения.

Для диагностики угрожающих и начинающихся преждевременных родов нередко требуется проведение специальных исследований, направленных на определение возбудимости сократительной активности матки (гистерография, тонусметрия).

При влагалищном исследовании определяют состояние шейки матки: ее консистенцию, длину (сглаженность), проходимость канала, отношение шейки матки к оси таза, наличие деформации шейки матки, состояние плодного пузыря.

Для угрожающих преждевременных родов характерно наличие непостоянных болей в нижней части живота и пояснице. При начинающихся преждевременных родах обычно имеются выраженные схваткообразные боли внизу живота или регулярные схватки. Начавшиеся преждевременные роды характеризуются наличием регулярных схваток, иногда подтекают околоплодные воды.

При угрожающих преждевременных родах шейка матки обычно сохранена, наружный зев закрыт либо пропускает кончик пальца. При начинающихся родах шейка матки укорочена либо сглажена, канал ее проходим для пальца. При начавшихся преждевременных родах наблюдаются сглаженность шейки матки, открытие на 3 см и более. С целью более объективной оценки акушерской ситуации при преждевременных родах можно использовать индекс токолиза по Баумгартену, который позволяет индивидуально подойти к назначению лечения, оценить показания и противопоказания к продолжению беременности (табл. 10).

Гистерография и тонусметрия дают возможность оценить характер сократительной активности матки. Для регистрации сократительной активности матки используют различные гистерографы (динамоутерограф ДУ-1, кардиомониторы).

Т а б л и ц а 10  
Индекс токолиза по Баумгартену

Параметр	Оценка параметров, в баллах				
	0	1	2	3	4
Схватки	—	Нерегулярные	Регулярные	—	—
Разрыв оболочек	—	—	Высокий боковой разрыв	—	Низкий разрыв оболочек
Кровотечение	—	Следы	крови	—	—
Открытие шейки матки, см	1	1	2	3	4 и более

Примечание.

0 баллов — сократительная деятельность матки отсутствует. Плодный пузырь, целый, кровянистых выделений нет. Шейка матки закрыта

1 балл — нерегулярные схватки, плодный пузырь цел. Могут обнаруживаться следы крови. Шейка матки закрыта.

2 балла — регулярные схватки. Подтекают околоплодные воды, но плодный пузырь определяется. Могут быть следы крови. Открытие шейки матки на 2 см.

3 балла — регулярные схватки. Подтекают околоплодные воды, но плодный пузырь сохраняется. Могут отмечаться следы крови. Открытие шейки матки на 3 см.

4 балла — регулярные схватки. Плодный пузырь не определяется, могут быть следы крови. Открытие шейки матки на 4 см и более.

Сумма баллов дает представление об индексе токолиза: чем она меньше, тем более успешной может быть терапия, чем она больше, тем больше вероятность того, что роды вступили в активную фазу и терапия по сохранению беременности будет безуспешной.

Динамическое определение ряда ферментов, принимающих участие в развязывании родовой деятельности, таких, как моноаминоксидаза, диаминоксидаза, креатинфосфатаза, а также биологически активных веществ — метаболитов простагландинов, серотонина, норадреналина и др., позволяет до появления клинических признаков угрозы прерывания беременности судить о готовности матки к преждевременным родам.

При длительной угрозе преждевременных родов и повышенном тоне матки нередко нарушается маточно-плацентарное кровообращение, вследствие чего могут развиваться фетоплацентарная недостаточность и хроническая гипоксия плода.

## АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Ведение преждевременных родов зависит от их стадии (угрожающие, начинающиеся, начавшиеся) и от таких факторов, как срок беременности, состояние плодного пузыря (целый или вскрывшийся), состояние матери, состояние плода, степень раскрытия шейки матки, наличие или отсутствие признаков инфекции, наличие родовой деятельности и ее выраженность, наличие и характер кровотечения.

В зависимости от акушерской ситуации выбирают консервативно-выжидательную или активную тактику ведения родов при недоношенной беременности.

Консервативно-выжидательная тактика показана при целом плодном пузыре, сроке беременности до 36 нед, хорошем состоянии матери и плода, раскрытии шейки матки не более чем на 2—4 см, отсутствии признаков инфекции, регулярной родовой деятельности, а также тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологии. Такая тактика может быть использована при беременности сроком 28—34 нед с преждевременным разрывом плодного пузыря, при отсутствии родовой деятельности и признаков инфекции. При сроке беременности 28—34 нед у женщин с регулярными схватками, сглаженной шейкой матки и открытии маточного зева до 3 см можно попытаться прекратить родовую деятельность.

При консервативно-выжидательной тактике ведения угрожающих или начинающихся преждевременных родов лечение должно быть комплексным и направленным на: 1) понижение возбудимости и подавление сократительной деятельности матки; 2) повышение жизнедеятельности плода и его «созревание»; 3) лечение патологических состояний, явившихся причиной преждевременных родов (грипп, нарушение кровообращения, осложнения беременности при сердечно-сосудистой патологии и др.).

Для понижения возбудимости матки и подавления ее сократительной деятельности предлагается следующее комплексное лечение:

- 1) постельный режим;
- 2) психотерапия, седативные средства: отвар пустырника (Inf. herbae Leonugi 15,0 : 200,0) по 1 столовой ложке 3—4 раза в день; отвар валерианы (Inf. rad. valerianaе 20,0 : 200,0) и настойка пустырника (T-gac Leonugi 20,0) по 1 столовой ложке 3 раза в день; могут быть использованы такие седативные препараты как

триоксазин по 0,3 г 2—3 раза в день, тазепам (нозепам) по 0,01 г 2—3 раза в день; седуксен по 0,005 г 1—2 раза в день;

- 3) спазмолитическая терапия: 1 мл 0,1% раствора метацина внутримышечно, баралгин в дозе 2 мл, но-шпа по 2 мл внутримышечно 2—4 раза в сутки, 2% раствор папаверина гидрохлорида по 2 мл внутримышечно 2—3 раза в сутки.

После хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности целесообразнее назначать более сильные препараты, оказывающие спазмолитическое действие (баралгин, метацин). В случае проявлений истмико-цервикальной недостаточности без хирургической коррекции или после ушивания наружного зева матки по методу Сенди целесообразнее использовать препараты с менее выраженным спазмолитическим эффектом, но обладающими антиагрегантными свойствами, способствующими снижению уровня простагландинов (но-шпа, папаверин);

- 4) средства, снижающие активность матки: 10 мл 25% раствора магния сульфата вместе с 5 мл 0,25% раствора новокаина внутримышечно от 2 до 4 раз в сутки, токолитики (алупент, партусистен, бриканил, ритодрин и др.), этанол (10% этиловый спирт) внутривенно капельно, антагонисты кальция (изоптина), ингибиторы простагландинов (индометацин, который получил достаточно широкое распространение в акушерской практике);
- 5) немедикаментозные средства для снижения сократительной активности матки (электрорелаксация матки, иглорефлексотерапия, электроаналгезия);
- 6) физиотерапия — электрофорез магния СМТ.

### **Токолитическая терапия**

В борьбе с угрожающими преждевременными родами достигнуты определенные успехи благодаря использованию в акушерской практике препаратов, подавляющих сократительную активность матки. Наибольшее применение в современных условиях получили  $\beta$ -миметики, или токолитики, группа веществ, специфически действующих на  $\beta$ -рецепторы и вызывающих релаксацию матки. Препараты этого ряда являются производными эпинефрина — нейрого르몬а, освобождающегося при стимуляции симпатических нервных окончаний.

Токолитические препараты этого ряда стимулируют преимущественно  $\beta_2$ -рецепторы матки и бронхов. Их влияние на  $\beta_1$ -рецепторы сердечно-сосудистой системы менее выражено.

Механизм действия  $\beta$ -миметиков проявляется через адренергическую стимуляцию, что ведет к увеличению образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из АТФ путем активации фермента аденилатциклазы. За счет действия цАМФ осуществляются обратный выход ионов кальция из клеток в депо и расслабление гладкой мускулатуры.

Бета-миметики вызывают увеличение потока крови через ткани и органы, повышение перфузионного давления и понижение сопротивления сосудов. Действие  $\beta$ -миметиков на сердечно-сосудистую систему проявляется возрастанием частоты сердечных сокращений, уменьшением систолического и диастолического давления. На ЭКГ матери через 2—3 ч после лечения наблюдаются снижение сегмента *T* и уплощение зубца *T*. Однако эти изменения обычно быстро проходят по мере продолжения терапии. Тем не менее кардиотропный эффект  $\beta$ -миметиков необходимо учитывать при проведении лечения этими препаратами, особенно при их взаимодействии с другими лекарственными средствами. Перед введением препаратов этого ряда необходимо измерять артериальное давление и пульс. Для уменьшения побочных действий  $\beta$ -миметиков на миокард целесообразно одновременно назначать антагонисты кальция, в частности изоптин.

Значительных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы плода не выявлено, хотя  $\beta$ -миметики проникают к плоду и, несомненно, оказывают действие. Эффекта кумуляции препаратов этого рода не установлено. Выделение  $\beta$ -миметиков из организма осуществляется через почки и печень. Под влиянием  $\beta$ -миметиков в матке за счет уменьшения сопротивления маточных сосудов увеличивается кровоток и происходит улучшение маточно-плацентарного кровотока.

Бета-миметики оказывают существенное влияние на обмен веществ. Они стимулируют гликогенолиз и липолиз, появляется метаболический ацидоз, отмечается увеличение уровня глюкозы, пирувата, свободных жирных кислот и другие изменения. Несколько снижается уровень эстрогенов и прогестерона. Эти изменения обнаруживаются как у матери, так и у плода, они являются

обратимыми и после прекращения лечения все они быстро проходят.

Поскольку показания к введению  $\beta$ -миметических препаратов могут возникнуть в любой период беременности, большой интерес представляет изучение их воздействия при длительном применении в плодный период. В экспериментальных исследованиях нами совместно с А. М. Скосыревой было показано выраженное прямое и опосредованное через организм матери эмбриотоксическое действие препаратов в период органогенеза и плацентации. Для получения более полного представления об эмбриотоксических свойствах партусистена действие этого препарата было изучено в плодный период в эксперименте. Для этого самкам белых крыс с 14 по 21-й день беременности вводили внутривентриально партусистен в дозе 0,2 мг/кг. Незадолго до родов (на 21-й день) определяли общую и постимплантационную гибель плодов, оценивали их физическое развитие (масса и длина тела, внешний вид). Для выявления возможных аномалий развития  $1/3$  плодов была исследована с помощью методов Вилсона и Доусона. Плаценту и печень плодов оценивали гистологически и гистохимически. Опыты были проведены на 23 самках, изучено 245 плодов.

Установлено, что у плодов подопытной группы общая эмбриональная гибель достигла  $22 \pm 3,6\%$ , постимплантационная —  $20 \pm 3,6\%$ ; в контрольной группе эти показатели составили 5 и  $4 \pm 2,3\%$ . Средняя масса тела плодов была несколько ниже, чем в контрольной группе. Длина плодов также имела тенденцию к снижению по сравнению с контрольной группой. Аномалий развития внутренних органов и скелетов не обнаружено. Исследование плаценты и печени плодов показало, что по гистологическому строению эти органы не отличались от органов контрольных животных. Полученные данные позволили сделать вывод, что применение партусистена в плодный период в дозах, превышающих терапевтические, приводит к гибели плодов чаще, чем применение этого препарата в период органогенеза. По-видимому, это обусловлено ответной реакцией более зрелого плода на токолитическое действие препарата. Длительное лечение токолитиками этого ряда должно проводиться с учетом его возможного неблагоприятного воздействия на плод при использовании его в высоких дозах.

Показаниями к применению фармакологического токолиза являются угроза преждевременного прерывания

беременности в срок до 37 нед, а также необходимость регуляции сократительной деятельности матки при ее нарушениях в период раскрытия и изгнания (частые, чрезмерно сильные, дискоординированные сокращения матки, гипертонус, тетанус матки).

Условия, необходимые для применения токолитиков при угрозе прерывания беременности, — это наличие живого плода, целый плодный пузырь (либо незначительное подтекание всд и при проведении профилактики дистресс-синдрома у плода глюкокортикоидами), открытие шейки матки не более чем на 2—4 см.

Противопоказаниями к использованию токолитиков служат такие заболевания как тиреотоксикоз, сердечно-сосудистые заболевания (стеноз устья аорты, идеопатическая тахикардия, нарушения сердечного ритма, врожденные и приобретенные пороки сердца), глаукома, сахарный диабет, внутриматочная инфекция или подозрение на нее, повышение температуры тела роженицы до 38°C и более; такие осложнения беременности, как многоводие, значительные кровянистые выделения при предлежании плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, подозрение на несостоятельность рубца на матке, а также нарушение сердечного ритма плода и уродство его.

### **Методика применения β-миметиков**

Алупент — β-миметик короткого действия — может быть использован для снятия сократительной активности матки. Алупент в дозе 0,5 мг вводится внутримышечно 2—3 раза в день. Алупент можно сочетать с папаверином гидрохлорида (2 мл 2% раствора). Доза алупента при сочетании с папаверином 0,25—0,2 мг (0,5—0,3 мл). Показания и противопоказания те же, что и для других β-миметиков. Эффективность лечения несколько ниже, чем при применении партусистена и бриканила.

Схема применения партусистена (фенотерол, беротек, IT 1165a), ритодрина (пре-пар, Ди-21220), бриканила (тербутален) для подавления сократительной деятельности матки заключается в следующем: 0,5 мг партусистена или 0,5 мг бриканила или 1 мг ритодрина разводят в 250—400 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят внутривенно капельно, начиная с 5—8 капель и постепенно увеличивая дозу до прекращения сократительной активности матки. Средняя скорость введения

раствора составляет 15—20 капель в минуту в течение 4—12 ч. В случае положительного эффекта за 15—20 мин до окончания внутривенного введения препарата следует начать оральное применение партусистена и бриканила в дозе 5 мг 4—6 раз в сутки или 2,5 мг через 2—3 ч, а также ритодрина в дозе 10 мг 4—6 раз в сутки. Через 2—3 дня в случае прекращения сократительной деятельности матки дозу токолитиков постепенно снижают в течение 8—10 дней. Препарат можно использовать в суппозиториях в тех же дозах. Следует отметить, что применение партусистена в суппозиториях более эффективно и сопровождается менее выраженными побочными действиями.

Через 5—10 мин после начала внутривенного введения  $\beta$ -миметиков беременные отмечают значительное уменьшение болей, снижение напряжения матки, а через 30—40 мин боли и сократительная активность матки прекращаются. Токолитики в таблетированном виде дают эффект через 30 мин после приема, который держится в течение 3—4 ч. После прекращения введения препаратов этого ряда сократительная активность матки может восстановиться, в связи с чем  $\beta$ -миметики применяют длительно и вводят через равные промежутки времени в постепенно снижающихся дозах. Лечение токолитиками можно проводить длительное время (от 2 нед до 2 мес) до исчезновения клинических признаков прерывания беременности. Минимальная доза составляет 140 мг, максимальная — 2040 мг; в среднем на курс лечения 340—360 мг.

Токолитические препараты могут вызывать побочные действия и осложнения: сердцебиение, снижение артериального давления (особенно диастолического), потливость, тремор, беспокойство (возбуждение), тошноту, рвоту, озноб, головную боль, метеоризм. При длительном использовании  $\beta$ -миметиков может наблюдаться подавление перистальтики кишечника. На это следует обратить внимание в том случае, если беременность заканчивается операцией кесарева сечения.

Побочные действия и осложнения связаны с передозировкой препарата и очень редко с его непереносимостью. С терапевтической целью следует уменьшить дозу или прекратить введение токолитиков. Для ликвидации побочного действия  $\beta$ -миметиков их сочетают с приемом изоптина по 0,04 г (1 таблетка) 3—4 раза в день. Этот препарат, являясь антагонистом кальция, не

только снимает побочное действие  $\beta$ -миметиков, но и способствует снижению сократительной активности матки, усиливая действие токолитиков.

Через 3—6 дней после начала терапии отмечается некоторое привыкание к препарату, побочное действие становится менее выраженным, происходит стабилизация гемодинамических показателей. Снизить дозы медикаментозных средств удается достигнуть при сочетании лекарственной терапии с физиотерапией — электрофорезом магния (СМТ), который следует начинать после исчезновения клинических проявлений угрозы прерывания беременности на 2—3-й день терапии.

Токолиз считается успешным, если комплексная терапия способствует удлинению беременности более чем на 14 дней. Чем в более поздние сроки появляются признаки угрозы прерывания беременности, тем успешнее токолиз. По нашим данным, эффективность применения комплексной терапии составила 77,5%.

Успех терапии зависит также от состояния шейки матки: чем меньше индекс токолиза по Баумгартену, тем действеннее терапия.

О влиянии партусистена на фетоплацентарную систему имеется много литературных данных. Однако при оценке влияния токолитической терапии необходимо учитывать, что у больных с привычным недонашиванием, обусловленным нейроэндокринными нарушениями, пороками развития матки, хроническими воспалительными заболеваниями и другими осложнениями, беременность часто протекает с явлениями фетоплацентарной недостаточности. Токолитики, снимая тонус и сократительную активность миометрия, способствуют улучшению маточно-плацентарного кровотока и улучшению состояния плода.

На этом действии партусистена основано применение его при комплексной терапии синдрома задержки внутриутробного развития, хронической гипоксии плода. Однако, по нашим данным, с этой целью не следует применять препарат более 2—3 нед, так как только в эти сроки отмечается улучшение показателей фетоплацентарной системы. При длительном применении выявляются нарастающие признаки фетоплацентарной недостаточности.

Учитывая экспериментальные данные и возможность неблагоприятного действия партусистена на плод при длительном применении, с целью уменьшения дозы и длительности применения целесообразно шире использо-

вать сочетание  $\beta$ -миметиков с немедикаментозными средствами терапии (электрофорез магния СМТ, электро-релаксация матки, иглорефлексотерапия), а также с индометацином.

### **Терапия другими лекарственными препаратами**

Для лечения угрожающих и начинающихся преждевременных родов ряд авторов применяют ингибитор окситоцина — 10% раствор этанола (50 мл 96% этилового спирта в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы) [Gibbens G. L., Chard T., 1976]. Этанол вводят внутривенно по 20—30 капель в минуту в течение 2 ч. Эффективная доза препарата определяется из расчета 15 мг/кг. Поддерживающая доза 1,5 мг/кг до прекращения схваток 1 раз в сутки.

В отличие от других препаратов, тормозящих сократительную активность матки, этиловый спирт действует от 6 до 8 ч после окончания введения. Введение раствора этанола при необходимости можно повторять в течение 2—3 дней до исчезновения клинических признаков угрозы прерывания беременности. В дальнейшем для закрепления эффекта можно использовать физиотерапевтические методы воздействия (электрофорез магния СМТ, спазмолитические препараты).

Механизм действия спиртового раствора основан на торможении освобождения окситоцина и антидиуретического фактора из задней доли гипофиза; тем самым этанол снижает сократительную активность матки. Кроме того, отмечается периферическое действие этанола непосредственно на миометры. Однако сокращения матки, вызванные внутривенным введением окситоцина, этанол не купирует.

Кроме угнетающего влияния на сократительную активность матки, этанол оказывает действие на синтез легочного сурфактанта плода: ускоряет синтез сурфактанта и благодаря этому предупреждает синдром дыхательной недостаточности у недоношенных детей.

Для устранения угрозы прерывания беременности может быть использован индометацин [Михайленко Е. Т. и др., 1980; Rudoff A., 1977 и др.]. Индометацин назначают в суточной дозе 200 мг в таблетках или в свечах: в 1-е сутки по 50 мг 4 раза в таблетках, по 100 мг 2 раза, на 2—3-и сутки по 50 мг через 12 ч, а затем

по 50 мг 1 раз на ночь. Общая доза не должна превышать 1000 мг. Длительность курса лечения 5—9 дней.

Противопоказаниями к использованию индометацина являются желудочно-кишечные заболевания, бронхиальная астма, осложнения течения беременности, при которых сохранение беременности нецелесообразно (тяжелые формы токсикоза, кровотечения и т. д.). Для закрепления эффекта целесообразно использовать сочетание индометацина с физиотерапевтическими методами (электрофорез магния СМТ).

Эффективность использования индометацина зависит от срока беременности и индекса токолиза. При выраженных проявлениях угрозы, когда индекс токолиза составляет от 3 до 5 баллов, эффективность индометацина меньше, чем  $\beta$ -миметиков. При меньших проявлениях угрозы прерывания, когда нет динамики в открытии шейки матки, индометацин столь же эффективен, как и  $\beta$ -миметики. Побочное действие выражено меньше, чем при использовании партусистена, но может проявляться в виде головной боли, аллергической сыпи, иногда гематурии.

По данным наружной механогистерографии, торможение сократительной активности матки начинается через 2—3 ч после введения индометацина и выражается в снижении амплитуды сокращений, уменьшении продолжительности схваток, урежении частоты сокращений. Полная нормализация состояния матки наступает через 3—4 дня от начала терапии. Отрицательного влияния на состояние плода в указанных дозах индометацин не оказывает.

### **Немедикаментозные методы токолитической терапии**

Для лечения угрожающих преждевременных родов необходимо шире использовать немедикаментозные и физиотерапевтические средства воздействия на мускулатуру матки.

Электрорелаксация матки с помощью воздействия на нервно-мышечный аппарат матки переменного синусоидального тока (диапазон частот 50—500 Гц, сила тока до 10 мА) по амплитудному значению является высокоэффективным средством подавления сократительной активности матки. Электроды располагают на передней брюшной стенке (прокладка 8×10 см) на 2 см ниже пуп-

ка и в пояснично-крестцовой области (прокладка 15×22 см). Прокладки смачивают водопроводной водой. Для электрорелаксации используют аппарат «Амплипульс-4». Параметры воздействия: режим I, род работы I, частота модуляций 100 Гц, глубина модуляции 100%, сила тока не более 10 мА (подбирается индивидуально), длительность процедуры — 30 мин. Курс лечения от 1 до 3 процедур. Метод терапии эффективен и безопасен для матери и плода.

При угрожающих преждевременных родах успешно применяют иглорефлексотерапию как самостоятельный метод, так и в сочетании с лекарственными средствами (иглорефлексотерапию осуществляет врач, получивший специальную подготовку).

При иглорефлексотерапии используют акупунктурные точки 36E, 2F, 5TR. Первый сеанс воздействия на указанные ориентиры проводят не более 15 мин. С воздействием на акупунктурную точку 36E (рецепт № 1) иглотерапию начинают при артериальной гипотензии. Воздействие на точку 2F (рецепт № 2) оказывают при сочетании с угрозой прерывания или с другими осложнениями беременности. Иглы в тканях оставляют на 10—15 мин, а при отсутствии сопутствующих заболеваний — на 20—40 мин. Курс иглорефлексотерапии включает 4—6 сеансов. Улучшение всех показателей, как правило, начинается после 3 сеансов. Курс акупунктуры может сочетаться с лечением медикаментозными средствами, которые используются в меньших дозах.

### **Профилактика респираторного дистресс-синдрома**

При угрозе преждевременных родов неотъемлемой частью терапии должна быть профилактика респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Многочисленные экспериментальные работы показали, что респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных развивается из-за недостатка сурфактанта в незрелых легких. Сурфактант — гетерогенная смесь липидов и белков, синтезируемая в больших альвеолах, покрывает альвеолы, способствует их открытию и препятствует их слипанию при вдохе.

В ходе эмбрионального развития сурфактант появляется на 14-й неделе беременности, содержание его повышается с увеличением срока беременности. Состав

сурфактанта при развитии плода не является постоянным и зависит от степени зрелости легких плода. Созревание легких может ускоряться или замедляться за счет различных факторов. При таких заболеваниях у матери, как диабет, созревание сурфактанта замедляется.

В околоплодных водах содержится до 0,193 ммоль/л (15 мг%) фосфолипидов, происходящих из легких плода, так как при его дыхательных движениях происходит постоянный обмен между альвеолярной и амниотической жидкостью. Две фракции фосфолипидов (сфингомиелин и лецитин) присутствуют в околоплодных водах в равных количествах до 32 нед беременности. По мере созревания легких плода количество лецитина увеличивается почти в 4 раза, в то время как содержание сфингомиелина остается на том же уровне. На основании этих данных предложен тест для определения степени зрелости легких плода по соотношению лецитина и сфингомиелина в околоплодных водах (Л/С).

При исследовании новорожденных с синдромом дыхательных расстройств установлено, что критическая граница содержания лецитина в околоплодных водах (0,004 ммоль/л, или 3,5 мг%) наблюдается в 34—35 нед беременности. При соотношении Л/С более 2 легкие плода можно считать зрелыми.

Метод определения соотношения Л/С довольно сложен. В настоящее время в практике акушерства используются более простые экспресс-методы, которые позволяют быстро определить степень зрелости легких плода. Наиболее простым из них является этаноловый пенный тест, предложенный J. Clements в 1972 г. и основанный на определении титра сурфактанта в амниотической жидкости.

1. Амниотическую жидкость разводят следующим образом:

Амниотическая жидкость, мл	$\frac{\times 1}{1,0}$	$\frac{\times 2}{0,5}$	$\frac{\times 4}{0,25}$	$\frac{\times 5}{0,2}$
Изотонический раствор хлорида натрия, мл	0	0,5	0,75	0,8

2. В каждую пробирку добавляют 1 мл 95% этилового спирта.

3. Пробирку встряхивают в течение 15 с, затем оставляют на 5 мин в вертикальном положении и повторно встряхивают в течение 15 мин. Через 15 мин исследуются

устойчивые пузырьки и результат теста оценивается следующим образом: 1) положительный — наличие пузырьков в 3 и более пробирках; 2) сомнительный — наличие пузырьков в 2 разведениях; 3) отрицательный — в первом разведении.

При определении оптической плотности околоплодных вод на волне 650 нм выявлена тесная корреляция между оптической плотностью околоплодных вод и показателем Л/С. При оптической плотности околоплодных вод 0,15 и выше и Л/С-2 легкие плода являются зрелыми. При оптической плотности околоплодных вод на волне 650 нм от 0,05 до 0,15 отношение Л/С составляет менее 1,5 и легкие плода являются недостаточно зрелыми, при оптической плотности вод менее 0,05 (Л/С менее 1,3) легкие плода незрелые.

Оптическую плотность определяют при длине волны 650 нм после предварительного центрифугирования со скоростью 2000 об/мин в течение 10 мин. Для проведения пробы достаточно 5—6 мл околоплодной жидкости. Используют спектрофотометр. Контролем служит дистиллированная вода.

В наших исследованиях использовались фотоэлектрокалориметр и спектрофотометр. Данные, полученные на фотоэлектрокалориметре при длине волны 650 нм в красной части спектра (кювет 5 мм), не отличались от таковых при использовании спектрофотометра.

Клинические и многочисленные экспериментальные исследования показали, что введением матери некоторых лекарственных средств можно ускорить созревание сурфактанта легких плода, что позволяет предупредить развитие синдрома дыхательной недостаточности. К таким препаратам относятся глюкокортикоиды. Под влиянием глюкокортикоидов, введенных беременной или непосредственно плоду, наблюдается более быстрое созревание легких, так как происходит ускоренный синтез сурфактанта.

Беременным на курс лечения назначают 8—12 мг дексаметазона (по 4 мг 2 раза в сутки внутримышечно 2—3 дня или в таблетках по 2 мг 4 раза в сутки в течение 2—3 дней). Назначение дексаметазона с целью ускорения созревания легких плода имеет смысл в тех случаях, когда терапия, направленная на сохранение беременности, не дает стабильного эффекта и через 2—3 сут наступают преждевременные роды. Поскольку не всегда удается предвидеть результат лечения при преж-

двуровневых родах, кортикостероиды следует назначать тем беременным, которым вводят токолитические средства.

При профилактике респираторного дистресс-синдрома в 28—32 нед беременности в том случае, если роды не наступили, но опасность преждевременных родов остается, целесообразно через 7 дней повторить терапию глюкокортикоидами в тех же дозах. Противопоказаниями к глюкокортикоидной терапии являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, недостаточность кровообращения III степени, эндокардит, нефрит, активная форма туберкулеза, тяжелые формы диабета, остеопороз, тяжелая форма нефропатии.

Кроме дексаметазона, для профилактики респираторного дистресс-синдрома могут быть использованы другие глюкокортикоиды (преднизолон в дозе 60 мг в сутки в течение 2 дней, дексазон в дозе 4 мг внутримышечно 2 раза в сутки в течение 2 дней).

Результаты профилактики респираторного дистресс-синдрома глюкокортикоидами хорошие. После внедрения в практику этого лечения значительно снизилась смертность при болезни гиалиновых мембран. Тем не менее в связи со сложным влиянием глюкокортикоидов на организм матери возможно побочное действие препаратов, необходим поиск других средств, менее опасных и более эффективных для профилактики этого опасного осложнения у недоношенных новорожденных.

### **АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА**

#### **ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД**

При преждевременном излитии околоплодных вод и отсутствии родовой деятельности при сроках беременности 28—34 нед при хорошем состоянии матери и плода, отсутствии признаков инфекции, отсутствии тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологии следует придерживаться консервативно-выжидательной тактики в связи с тем, что: 1) нет готовности матки, особенно ее шейки, к родам, поэтому трудно вызвать родовую деятельность, 2) при преждевременном излитии околоплодных вод отмечаются явления спазма в системе маточно-плацентарного кровотока, повышается возбудимость миометрия, что ведет к изменению сердечной деятельности плода. Указанные изменения носят компенсаторно-приспособительный характер и особенно

выражены в первые 3—5 дней после излития вод. За указанное время имеется возможность провести профилактику дистресс-синдрома кортикостероидами. Перинатальная смертность недоношенных детей при подобной тактике значительно ниже, чем при активной, предусматривающей немедленное проведение родовозбуждения.

Однако при рекомендуемой тактике ведения преждевременных родов возрастает опасность развития хориоамнионита и гнойно-септических заболеваний недоношенных детей. Поэтому необходимо дифференцированно подходить к выбору метода и соблюдать условия:

1. Беременных с преждевременным излитием околоплодных вод госпитализируют в специальную палату, обрабатываемую по такому же графику, как и помещение родильного блока.

2. Смену белья производят ежедневно, а смену стерильных подкладных пеленок 3—4 раза в день.

3. Женщина должна соблюдать постельный режим. Необходимо следить за состоянием матери и плода, ежедневно измерять окружность живота и высоту стояния дна матки, определять количество и характер изливающихся околоплодных вод, каждые 3 ч измерять температуру тела.

4. Следует производить анализ крови (определение количества лейкоцитов 2 раза в день), мочи, мазков, делать посев из канала шейки матки на микрофлору 1 раз в 5 дней.

5. С профилактической целью во влагалище вводят шарики с фурацилином.

Терапия при преждевременном излитии околоплодных вод и избранной консервативно-выжидательной тактике должна быть комплексной и включать назначение спазмолитических и токолитических средств, а также проведение профилактики дистресс-синдрома и гипоксии плода (глюкокортикоиды, триада Николаева, сигетин по 2—4 мл в сутки внутривенно, аскорбиновая кислота и др.).

При наличии в анамнезе хронических воспалительных заболеваний половых органов, повышении лейкоцитоза, неблагоприятных результатов бактериологических исследований (появление в большом количестве условно-патогенных или патогенных микроорганизмов), в том числе влагалищных мазков, показано профилактическое назначение антибиотиков или активная тактика ведения, т. е. родовозбуждение.

Антибиотики назначают с учетом чувствительности микрофлоры, а если это не сделано, то предпочтительнее использовать ампициллин (0,5 г 4 раза в сутки в течение 6—9 дней) в связи с малой его токсичностью для плода.

Показаниями к родоразрешению при длительном подтекании околоплодных вод являются: 1) срок беременности 36—37 нед и предполагаемая масса тела плода 2500 г; 2) скрытые (лейкоцитоз и сдвиг формулы влево, появление патологической микрофлоры в канале шейки матки и др.) или явные (повышение температуры тела, гнойные выделения из половых путей) признаки инфекции; 3) признаки страдания плода.

При решении вопроса о необходимости родовозбуждения у женщин с недоношенной беременностью и преждевременным излитием вод необходимо провести терапию, направленную на подготовку материнского организма к родам. Для создания гормонального фона обычно используют раствор фолликулина (20 000 ЕД) или 1% раствор эстрадиола-дипропионата (1 мл). Препараты обычно вводят внутримышечно 2 раза в сутки в течение 2—3 дней.

При преждевременном излитии околоплодных вод и страдании плода создают «ускоренный» гормональный фон.

Для более быстрого всасывания рекомендуют вводить эстрогенные препараты в указанной выше дозе вместе с эфиром (0,5—1 мл) внутримышечно через 2—3 ч 3—4 раза в сутки. При таком пути введения эстрогены попадают в кровоток матери через 20—25 мин.

Если при создании гормонального фона родовая деятельность не развивается, то приступают к родовозбуждению по одной из общепринятых схем. Наиболее эффективны окситоцин и простагландины, особенно при сочетанном внутривенном введении их (схема приведена ниже).

Активная тактика ведения преждевременных родов показана при: 1) отсутствии плодного пузыря; 2) наличии регулярной родовой деятельности; 3) наличии признаков инфекции; 4) внутриутробном страдании плода (гипоксия, изосерологическая несовместимость и др.); 5) тяжелых соматических заболеваниях беременной; 6) осложнениях, связанных с беременностью и не поддающихся лечению (токсикозы, многоводие и др.);

7) подозрении на уродство или аномалии развития плода.

Под активной тактикой ведения преждевременных родов обычно понимают ведение родов через естественные родовые пути, если нет экстренных показаний со стороны матери (кровотечение, эклампсия и др.) или плода к проведению операции кесарева сечения. Ввиду выраженной незрелости плода (до 34-й недели беременности) роды ведут обычно через естественные родовые пути.

Кесарево сечение при преждевременных родах (до 34 нед беременности) не является операцией выбора и производится в основном по жизненным показаниям со стороны матери (кровотечение в связи с предлежанием плаценты, отслойка нормально или низко расположенной плаценты, тяжелая форма токсикоза).

При сроке беременности более 34 нед при наличии акушерской и экстрагенитальной патологии, при отягощенном акушерском анамнезе, в отсутствие эффекта родовозбуждения или родостимуляции при гипоксии плода родоразрешение может быть произведено путем операции кесарева сечения.

При тазовом предлежании плода у женщин с отягощенным акушерским анамнезом при сроке беременности 34 нед и более целесообразно в интересах плода произвести кесарево сечение.

При истмико-цервикальной недостаточности, длительном безводном промежутке (более 12 ч) и потенциальной инфекции методом выбора должно быть экстраперитонеальное кесарево сечение.

### **ВЕДЕНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

Исход беременности для плода при преждевременных родах во многом определяется акушерской тактикой. Вопросы ведения преждевременных родов должны решаться индивидуально, в зависимости от причин, ведущих к преждевременным родам и сложившейся акушерской ситуации.

Если пролонгирование беременности не представляется возможным в силу акушерской ситуации или неэффективности проводимой терапии, то при ведении родов необходим тщательный контроль за динамикой раскрытия шейки матки, характером родовой деятельности, вставлением и продвижением предлежащей части

плода и его состоянием. Необходимо своевременно проводить коррекцию родовой деятельности при ее аномалиях. В случае слабости родовой деятельности при преждевременных родах стимулирующие маточные сокращения средства следует вводить осторожно, строго контролируя характер родовой деятельности и состояние плода. Наиболее эффективным методом родостимуляции является сочетанное применение простагландина  $F_{2\alpha}$  в дозе 2,5 мг и окситоцина в дозе 2,5 ЕД в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия. Вначале вводят 5—8 капель в минуту. В дальнейшем каждые 10—20 мин дозу увеличивают на 4—5 капель до появления регулярных схваток. Максимальная скорость вливания не должна превышать 35—40 капель в минуту.

Родостимуляцию можно осуществлять вводя внутривенно окситоцин в дозе 5 ЕД в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия или простагландина  $F_{2\alpha}$  внутривенно в дозе 5 мг или  $E_2$  в дозе 1 мг в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия.

При незрелой и недостаточно зрелой шейке матки предпочтительно использовать простагландин, так как он способствует более быстрому созреванию шейки матки.

При быстрых и стремительных преждевременных родах показаны средства, тормозящие родовую деятельность ( $\beta$ -миметики, сульфат магния). Нередко роды протекают быстро и стремительно при истмико-цервикальной недостаточности и могут приводить к родовой травме у новорожденного. В зависимости от характера хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности тактика ведения родов может быть различной. В месте наложения кругового или двойного П-образного шва на шейку матки образуется фиброзное кольцо, которое в ряде случаев может препятствовать правильному раскрытию шейки матки и вести к травматизму недоношенного плода и шейки матки. Для профилактики этого осложнения в родах необходим тщательный контроль за раскрытием шейки матки. При выявлении ригидности шейки и опасности образования шеечно-вагинальных свищей необходимо введение лидазы (128 ЕД в 5 мл 0,25% раствора новокаина) в шейку матки и более интенсивное применение спазмолитических средств.

При разведении швов, наложенных по методу Сенди, роды часто носят стремительный характер. Контролируя раскрытие шейки матки, можно вовремя применить сред-

ства, тормозящие родовую деятельность (токолитики, магния сульфат).

Принцип профилактики родового травматизма плода в периоде изгнания заключается в проведении родов без защиты промежности и в своевременности мероприятий, способствующих уменьшению сопротивления мышц промежности.

При тазовом предлежании плода ручное пособие следует оказывать очень осторожно. При глубокой недоношенности пособие по методу Цовьянова применять нецелесообразно ввиду легкой ранимости ребенка (опасность кровоизлияния в шейный отдел спинного мозга).

С целью уменьшения травматизации плода при его прохождении через вульварное кольцо показаны пудентальная анестезия (0,25% раствор новокаина по 75 мл в каждую сторону), введение лидазы (64 или 128 ЕД в 10 мл 0,25% раствора новокаина) веерообразно в промежность и обязательное проведение эпизио- или перинеотомии при врезывании головки.

Оперативные вмешательства (кожно-головные мышцы, вакуум-экстракция, акушерские шипцы, кесарево сечение и др.) могут применяться лишь по жизненным показаниям со стороны матери. В интересах плода вопрос об операции кесарева сечения при преждевременных родах может быть поставлен при осложненном течении родов в тазовом предлежании плода, при поперечном положении плода, у женщин с отягощенным акушерским анамнезом (бесплодие, невынашивание).

При обезболивании преждевременных родов в первом периоде следует избегать применения промедола, оказывающего неблагоприятное влияние на дыхательный центр плода. Целесообразно использовать анальгин, баралгин, электроаналгезию, закись азота. Во втором периоде родов проводят пудентальную анестезию.

При ведении преждевременных родов необходимо регулярно проводить профилактику внутриутробной гипоксии плода.

В последовом и раннем послеродовом периодах проводят профилактику кровотечения внутривенным введением метилэргометрина или окситоцина.

Отделять ребенка от матери целесообразно в течение первой минуты после рождения и, если необходимо, то сразу приступать к реанимационным мероприятиям. Вследствие легкой ранимости недоношенного ребенка реанимационные мероприятия проводят крайне осто-

Таблица II

## Определение степени зрелости недоношенных детей [ВОЗ, 1976]

Параметр	Оценка параметров зрелости у детей									
	до 28 нед	28 нед	30 нед	32 нед	33 нед	34 нед	35 нед	36 нед	37 нед	38 нед
Масса тела, г	До 1000	1000— 1200	1200— 1500	1500— 1800	1800— 1900	1900— 2100	2100— 2400	2400— 2700	2700— 3000	Более 3000
Рост, см	34	35	37	40	41	42	44	45	49	50
Окружность головы, см	25	26	28	29	30	31	32	32	35	36
Окружность груди, см	21	24	26	26	27	27	28	32	34	35
Массо-ростовой коэффициент	27	34	34	42	42	42	49	50	50	60
Исчерченность стоп										
Сосок грудной железы	Не виден на глаз, не пальпируется		Виден на глаз, не пальпируется		1—2 мм	2—3 мм	3 мм	5 мм	7 мм	7 мм
Положение яичек	Не спущены в мошонку		1		2	3	Пальпируется 3   4		5	5
Исчерченность мошонки	0		0		1	2	2	2	2	2
	Не выражена		Слабо в верхней части		Исчерченность на нижней стороне	Исчерченность на нижней стороне		Исчерченность на нижней стороне		Хорошо исчерче- на
	0	0	0	0	1	2	2	2	2	3

Большие половые губы	Прикрывают малые				Почти прикрывают				Прикрывают		
	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
Ушные раковины	Плоские, края нет	Мягкие, вогнуты	Склеиваются, края плотные,		частично вогнуты внутрь, расправляются			Более плотные, хорошо вогнуты			
	0	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2
Кожа	Темно-красная, тонкая, отечная				Менее красная, розовая, не отечная, хорошо видны сосуды				Розовая, сосуды не видны		
	0	0	0	1	1	2	2	2	3	3	3
Поза на руке исследователя	Руки, ноги, голова отвисают				Голова отвисает, руки слегка сгибаются				Голову удерживает, ноги, руки вогнуты		
	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	2
Поза в кровати	Руки, ноги вытянуты вдоль туловища		Слабая флексия ног		Флексия ног		Флексия рук и ног, руки отведены от бедер		Флексия рук и ног		
	0	0	1	1	2	2	3	3	4	4	4
Положение головы при тракции за руки	Голова отвисает				Голова удерживается на короткое время				Голова впереди туловища		
	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	2
Сумма баллов	11	1	4	6	13	17	18	21	28	30	

рожно. Недоношенному ребенку противопоказано назначение препаратов, стимулирующих дыхание, так как они могут вызвать судороги. Все лечебные мероприятия недоношенному ребенку должны проводиться в кювете.

### **ХАРАКТЕРИСТИКА НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА**

С 1961 г. по рекомендации ВОЗ всех новорожденных с массой тела менее 2500 г обозначали как новорожденных с «малой массой при рождении». В настоящее время это положение не разделяется многими исследователями, так как оно устранило понятия «недоношенность» и «срок внутриутробного развития» при оценке состояния ребенка. Многие исследователи новорожденных с малой массой тела делят на три группы: 1) новорожденных, скорость внутриутробного роста которых была нормальной до момента рождения (масса тела соответствует гестационному сроку); 2) детей, рожденных в срок или переношенных, но имеющих массу тела, недостаточную для данного гестационного срока, вследствие замедления внутриутробного роста; 3) недоношенных, у которых, кроме того, отмечалось замедление внутриутробного роста, т. е. их масса тела недостаточна в связи как с недоношенностью, так и нарушением внутриутробного развития.

У ребенка, рожденного преждевременно, обнаруживаются признаки незрелости: масса тела менее 2500 г, длина тела менее 45 см, много сыровидной смазки, недостаточное развитие подкожной жировой клетчатки, пушок на теле (в норме он отмечается только на плечевом поясе), небольшая длина волос на голове, мягкие ушные и носовые хрящи, ногти не заходят за кончики пальцев, пупочное кольцо расположено ближе к лону, у мальчиков яички не опущены в мошонку, у девочек клитор и малые половые губы не прикрыты большими, крик ребенка тонкий (пискливый).

Оценка степени зрелости проводится по специальной шкале (ВОЗ, 1976) (табл. 11). При этом срок внутриутробного развития новорожденного можно оценить с точностью до 2 нед. При оценке степени зрелости следует учитывать срок беременности, при котором произошли роды.

Оценка состояния ребенка по шкале Апгар была предложена для доношенного новорожденного, но эта шкала с успехом может быть использована и при недо-

ношенности. Повышенная частота угнетения жизненно важных параметров у недоношенного ребенка коррелирует с низкими оценками состояния при рождении. По данным многих исследователей при массе тела до 1500 г состояние оценивается по шкале Апгар от 0 до 3 баллов примерно у 50%, в то время как при массе 3000 г — только у 5—7% новорожденных. Большое прогностическое значение имеет оценка состояния ребенка по шкале Апгар через 5 мин после рождения. Если она остается низкой, то прогноз неблагоприятный.

В последние годы установлено, что внутриутробно плод совершает дыхательные движения, которые могут быть зарегистрированы с помощью ультразвуковой аппаратуры. Если эти движения отсутствуют либо значительно ослаблены, то у новорожденных чаще развивается болезнь гиалиновых мембран. При нефропатии или диабете у матери частота эпизодов дыхательных движений у плода снижается. Внутриутробное дыхание является новым параметром, который, по-видимому, позволит более точно оценивать готовность организма плода к внеутробному дыханию. Механизм первого вдоха довольно сложен, и роль стимулов этого процесса недостаточно изучена, особенно у детей, родившихся в разные гестационные сроки. Большое значение в возбуждении дыхательного центра в момент рождения имеет асфиксия, которая может наблюдаться как короткий эпизод в момент рождения ребенка. Снижение  $P_{O_2}$  и pH, повышение  $P_{CO_2}$  стимулируют дыхательные движения, вызывая импульсы с каротидных и аортальных хеморецепторов. Такие короткие эпизоды асфиксии, которые наблюдаются в процессе нормальных родов, характеризуются отсутствием метаболического ацидоза. Затянувшаяся асфиксия сопровождается появлением метаболического и дыхательного ацидоза и ведет к угнетению дыхательного центра.

Другим важным стимулом к началу дыхания является резкое падение температуры среды, окружающей ребенка при рождении. Снижение температуры стимулирует нервные окончания в коже ребенка, эти передаются в дыхательный центр. Они являются интенсивным стимулятором дыхания. Однако чрезмерное охлаждение новорожденного ведет к глубокому угнетению жизнедеятельности ребенка. Тактильная стимуляция, создаваемая при обычном прикосновении к ребенку в момент родов, также стимулирует начало дыхания. Конечным резуль-

татом внеутробной деятельности дыхательной мускулатуры является создание внутри легких плода более низкого давления, чем в атмосфере. Отрицательное внутригрудное давление способствует поступлению воздуха в легкие. Основную роль в нормальном функционировании легких играет диафрагма.

Адаптация сердечно-сосудистой системы к внеутробной жизни происходит одновременно с адаптацией легких. Расширение легких и адекватная оксигенация, которые наступают у ребенка с началом дыхательных движений, вызывают снижение артериального давления в малом круге кровообращения в связи с расширением легочных артериол. В это время значительно повышается артериальное давление в большом круге кровообращения из-за выключения плацентарного кровотока. Вследствие изменения соотношения величин артериального давления создаются условия для ликвидации смешивания венозной и артериальной крови, происходит закрытие овального окна и артериального, а затем и венозного протока.

Для оценки функции дыхания в момент рождения и в последующие дни все шире находит применение шкала Сильвермана, в соответствии с которой дыхательная функция новорожденного характеризуется: 1) движением грудной клетки и втяжением передней брюшной стенки на вдохе; 2) втяжением межреберий; 3) втяжением грудины; 4) положением нижней челюсти и участием крыльев носа в акте дыхания; 5) характером дыхания (шумное, со стоном). Каждый из этих симптомов оценивается от 0 до 2 баллов по мере нарастания его тяжести. Сумма баллов дает представление о функции дыхания у новорожденного. Чем меньше балл по шкале Сильвермана, тем менее выражены проявления легочной недостаточности (табл. 12). При выхаживании недоношенных детей необходимо поддержание адекватного дыхания и нормального функционирования легких. Особенно важно не нарушить механизм первого вдоха, поэтому все манипуляции по отсасыванию слизи из верхних дыхательных путей должны проводиться чрезвычайно осторожно.

Поддержание оптимальной температуры окружающей среды является одним из самых важных аспектов эффективного ухода за недоношенным ребенком. Анатомические особенности недоношенных таковы, что предрасполагают к потере тепла, и тепловой баланс у них менее устойчив, чем у детей с большей массой тела.

Таблица 12

Оценка функции дыхания (шкала Сильвермана)  
у недоношенных новорожденных

Параметр	При рождении	Сутки после рождения						
		1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е
Движение грудной клетки	0 1 2							
Втяжение межреберий	0 1 2							
Втяжение грудины	0 1 2							
Участие крыльев носа, положение нижней челюсти	0 1 2							
Характер дыхания	0 1 2							
Сумма баллов								

Примечание. 0 баллов — нет нарушений функции дыхания.

1 балл — отмечаются асинхронное движение грудной клетки с небольшим втяжением передней брюшной стенки на вдохе, втяжение межреберий, грудины. Крылья носа участвуют в акте дыхания. Нижняя челюсть западает. Дыхание учащенное, шумное иногда со стоном.

2 балла — отмечаются асинхронное движение грудной клетки и передней брюшной стенки, значительное втяжение передней брюшной стенки на вдохе, значительное втяжение межреберий и грудины. Крылья носа раздуты, нижняя челюсть западает. Дыхание шумное, со стоном, стридорозное.

У новорожденных при малой массе тела относительно велика его поверхность. Большая поверхность тела обуславливает более обширный контакт с внешней средой, увеличивая тепловые потери. Потери тепла на единицу массы у недоношенного ребенка с массой тела 1500 г в 5 раз больше, чем у взрослого. Другим анатомическим препятствием к сохранению тепла является слишком тонкий слой подкожной жировой клетчатки, вследствие чего тепло быстро передается от внутренних органов к поверхности кожи.

Поза ребенка также отражается на скорости потери тепла. При согнутых конечностях уменьшаются поверхность тела и соответственно теплоотдача. Склонность к сгибанию конечностей возрастает с увеличением срока внутриутробного развития. Чем он меньше, тем больше тепла теряет новорожденный. Эти факторы значительно

влиают на способность новорожденного к выживанию, на скорость выздоровления после асфиксии, на эффективность терапии расстройств дыхания, а также на скорость прибавки массы тела.

Под влиянием холода вследствие активации обмена веществ у новорожденного возрастает скорость отдачи. Этот феномен наблюдается как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных, хотя у последних скорость теплоотдачи несколько меньше. К основным нарушениям обмена веществ у новорожденных, подвергшихся охлаждению, относятся гипоксемия, метаболический ацидоз, быстрое истощение запасов гликогена и снижение уровня сахара крови. Усиление обмена веществ влечет за собой увеличение потребления кислорода. Если при этом содержание кислорода во вдыхаемом воздухе не повышено, то  $P_{O_2}$  крови падает. В ответ на переохлаждение выделяется норадреналин, что ведет к сужению легочных сосудов. В связи с этим снижается эффективность вентиляции легких, что ведет к уменьшению парциального давления кислорода в артериальной крови. В этом случае расщепление гликогена и превращение его в глюкозу происходят в условиях гипоксии, а при анаэробном гликолизе скорость расщепления гликогена во много раз выше, чем при аэробном, вследствие чего развивается гипогликемия. Кроме того, в процессе анаэробного гликолиза образуется большое количество молочной кислоты, что ведет к нарастанию метаболического ацидоза.

Эти нарушения возникают тем скорее, чем более недоношен ребенок, так как запасы гликогена у него незначительны, и особенно выражены у новорожденных с недостаточной оксигенацией при ателектазах вследствие незрелости легких и других нарушений дыхания. Для таких новорожденных поддержание теплового режима окружающей среды имеет жизненно важное значение. Температура тела падает сразу после рождения. В определенной степени это физиологический процесс, так как для стимулирования первого вдоха необходимо раздражение кожных рецепторов. В обычном родильном зале температура у доношенного новорожденного снижается на  $0,1^{\circ}\text{C}$  в прямой кишке и на  $0,3^{\circ}\text{C}$  на коже в минуту. У недоношенного эти потери еще существеннее, особенно если одновременно наблюдается расстройство дыхания.

Значительное количество тепла теряется при испарении околоплодной жидкости с тела ребенка. С целью

уменьшения этих потерь недоношенного ребенка следует принимать в теплые пеленки, обтирать и помещать на столик, обогреваемый сверху источником тепла, либо в кувез, нагретый до 32—35°C. Поддержание теплового режима в первые дни жизни является первоочередной задачей при выхаживании недоношенных.

Недоношенные новорожденные плохо переносят стрессовые ситуации, которые возникают в связи с началом внеутробной жизни. Их легкие недостаточно зрелы для осуществления газообмена, пищеварительный тракт не может усвоить 20—40% жира, содержащегося в молоке. Их устойчивость к инфекции невелика, а увеличение скорости потери тепла нарушает терморегуляцию. Повышенная хрупкость капилляров предрасполагает к кровоизлияниям, особенно в желудочки мозга и шейный отдел спинного мозга. Самыми распространенными заболеваниями, к которым предрасположены недоношенные новорожденные, являются болезнь гиалиновых мембран, внутричерепные кровоизлияния, инфекция, асфиксия.

Наиболее тяжелым осложнением постнатального периода жизни у недоношенного ребенка является болезнь гиалиновых мембран, или синдром расстройства дыхания. Чаще всего это заболевание наблюдается у детей с массой тела при рождении 1000—1500 г и меньше. В большинстве случаев у новорожденных в легких имеется сурфактант, обеспечивающий эффективное дыхание. Небольшое количество его продуцируется с участием метилтрансферазы с 22—24 нед внутриутробной жизни. После рождения продуцирование сурфактанта этим путем прекращается под влиянием гипоксии. Синтез сурфактанта более устойчивой системой с участием фосфохолинтрансферазы начинается в 35 нед внутриутробной жизни; эта система более устойчива к ацидозу и гипоксии. При рождении и вскоре после него недоношенный ребенок может дышать без затруднений, но в связи с тем, что сурфактант расходуется, а новая система синтезирует его еще в незначительном количестве, не устанавливается нормальная функциональная остаточная емкость легких. Альвеолы, которые раздуваются при вдохе, спадаются во время выдоха. Каждый последующий вдох требует от ребенка невероятных усилий.

По мере ослабления ребенка усиливается ателектаз, что влечет за собой развитие гипоксии и гиперкапнии. Поскольку превалирует анаэробный путь гликолиза, возникает метаболический ацидоз. Гипоксия и ацидоз усили-

вают спазм сосудов, вследствие чего уменьшается приток крови к легким. Гипоксия и ацидоз приводят к повреждению капилляров и некрозу альвеол. В альвеолах и терминальных респираторных бронхиолах образуются гиалиновые мембраны из продуктов омертвения клеток, которые сами по себе, не вызывая ателектаза, значительно снижают упругость легких. Эти процессы в еще большей степени нарушают продуцирование сурфактанта. Недостаточное расправление легких и сохранение высокой резистентности сосудов легких ведут к увеличению артериального давления в малом круге кровообращения, вследствие чего сохраняется внутриутробный тип кровообращения (овальное окно, артериальный проток). Действие этих внелегочных шунтов выражается в отводе крови от легких, и состояние ребенка прогрессивно ухудшается. При угрозе преждевременных родов и в момент родов необходима профилактика болезни гиалиновых мембран у ребенка (поддержание температурного режима, достаточная оксигенация, борьба с ацидозом). Современные методы интенсивной терапии позволяют значительно снизить смертность при этом заболевании.

В неонатальном периоде у недоношенных детей наблюдаются признаки задержки внутриутробного развития. Такие состояния наиболее характерны для детей, рожденных от матерей с экстрагенитальной патологией и токсикозами второй половины беременности. Вместе с тем, как показали наши исследования (Ж. З. Балыева), дети с явлениями гипотрофии нередко рождаются даже у первобеременных женщин без каких-либо других осложнений. Гипотрофия выявляется чаще при преждевременных родах в 28—32 нед беременности (67%). При родах в 33—36 нед частота рождения детей с признаками задержки внутриутробного развития составляет только 30%.

В большинстве наблюдений явления задержки внутриутробного развития у первобеременных женщин были обусловлены морфофункциональными особенностями плаценты и развитием плацентарной недостаточности. Сравнительный анализ качественных показателей и количественных характеристик показал, что при родах в 28—32 нед половина, а при родах в 33—36 нед — только одна треть последов имела аномалии формы и прикрепления пуповины. В тех случаях, когда беременность протекала с угрозой прерывания в I триместре, были резко выражены изменения плаценты. Так, показатель

резорбционной поверхности плаценты снижался до 3,1 м<sup>2</sup> при сроке беременности 2—32 нед и до 5,7 м<sup>2</sup> при сроке 33—36 нед.

При использовании общих обзорных методов морфологического исследования в плаценте у родивших преждевременно женщин выявлен ряд изменений, к которым следует отнести массивные отложения фибриноида в децидуальной пластинке и межворсинчатом пространстве с наличием единичных Х-клеток, участки обызвествления, увеличение количества измененных терминальных ворсин (склерозированные, отечные, фибриноидно-измененные), сужение межворсинчатого пространства. Все эти изменения характеризовали дистрофические процессы и чаще обнаруживались в плацентах женщин, родивших в срок до 32 нед. Одновременно определялось большое количество неизмененных терминальных ворсин с синцитиальными «узелками» пролиферативного типа, с расширенными, полнокровными и субэпителиально расположенными капиллярами. Эти ворсины обуславливали компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте. Эти особенности чаще выявлялись в плацентах женщин, родивших в срок позже 33 нед беременности. Стереометрический анализ плацент подтвердил преобладание дистрофических процессов в плацентах при родах до 32 нед и компенсаторно-приспособительных изменений при родах в более поздние сроки. У женщин, перенесших во время беременности острые респираторно-вирусные заболевания, при гистологическом исследовании плацент, помимо указанных изменений, наблюдались выраженные расстройства маточно-плацентарного кровообращения в виде обширных кровоизлияний в децидуальную пластинку, межворсинчатое пространство и стromу ворсин.

При анализе морфометрических данных плацент и сравнении их с данными о состоянии недоношенных детей при рождении и в раннем неонатальном периоде установлено, что масса тела новорожденных, масса и морфометрические параметры плаценты в зависимости от гестационного возраста снижены в тех случаях, когда дети родились с признаками задержки внутриутробного развития. Состояние детей, рожденных с признаками гипотрофии, оценивалось по шкале Апгар, как правило, ниже 5 баллов. При морфологическом анализе плаценты более выраженные по интенсивности и распространенности дистрофические процессы отмечались у тех жен-

щин, дети которых родились с признаками гипотрофии и в срок до 32 нед беременности. Эти данные подтвердились при стереометрическом анализе структурных элементов терминальных ворсин, где наблюдалось уменьшение относительных площадей межворсинчатого пространства. Если при гистологическом исследовании компенсаторные изменения в плацентах преобладали над дистрофическими, то физические данные детей были нормальными, и соответствовали гестационному сроку.

При электронно-микроскопическом исследовании плацент обнаружены изменения во всех клеточных структурах ворсинчатого хориона: синцитиотрофобласте, строме ворсин и капиллярах. Микроворсинки, покрывающие синцитиотрофобласт, местами отсутствовали или неравномерно располагались на измененных терминальных ворсинах. Ультраструктура склерозированных ворсин характеризовалась увеличением в строме количества коллагеновых волокон, идущих в разных направлениях, а отечных — уменьшением числа клеточных компонентов с крупными электронно-оптически прозрачными образованиями различной формы и многочисленными перегородками. Количество коллагеновых волокон вокруг капилляра подтверждало наличие склероза сосудов. При этом были изменены эндотелиальные клетки, выстилающие внутреннюю поверхность капилляра. Ядра их вытягивались, ядерный хроматин располагался по периферии компактно, иногда с деструкцией цитоплазмы. Все эти изменения в клеточных элементах терминальной ворсины подтверждали наличие дистрофического процесса в плацентах. При электронно-микроскопическом исследовании плацент отмечены также увеличение субэпителиально расположенных сосудов и гиперплазированных капилляров, изменения плотности микроворсин и появление в синцитии сгруппированных ядер синцитиотрофобласта с набухшими митохондриальными кристами.

В результате исследования ферментативной активности АТФ-азы и 5'-нуклеотидазы в плацентах при преждевременных родах установлена зависимость продукта реакции от изменений в различных структурах терминальной ворсины. Так, высокая ферментативная активность наблюдалась на микроворсинах, секретирующих пиноцитозных пузырьках, ядрах синцития, цитотрофобласта и эндотелиальных клетках, т. е. неизменен-

ных терминальных ворсинах, где чаще процессы носили компенсаторный характер. Так, где при ультраструктурном исследовании плаценты выявлялась деструкция, ферментативная активность АТФ-азы и 5'-нуклеотидазы была снижена. Особенно это касалось отечных, склерозированных и фибриноидно-измененных ворсин. Электронно-микроскопическое исследование позволило еще раз определить у женщин, родивших преждевременно, преобладание в плацентах дистрофических или компенсаторных процессов. Результаты ультраструктурного и ультрацитохимического исследований подтвердили, что происходящие в плаценте изменения свидетельствуют о развитии плацентарной недостаточности.

Таким образом, морфофункциональные исследования плацент при преждевременных родах, проводимые с применением морфометрических и электронно-микроскопических методов, позволили обнаружить явления плацентарной недостаточности. В случаях преобладания компенсаторно-приспособительных процессов в плацентах над дистрофическими беременность протекала благоприятно и недоношенные дети рождались с физическими параметрами, соответствующими гестационному сроку. При выраженных дистрофических изменениях в плацентах развитие плацентарной недостаточности приводило к внутриутробной задержке роста плода, осложненному течению неонатального периода у недоношенных детей и явилось одним из показаний к досрочному прерыванию беременности.

**Профилактику преждевременных родов** следует проводить с учетом современных представлений об этиологии и патогенезе данной патологии. Большое внимание следует уделять правильному физическому и нервно-психическому развитию девочки в периоде полового созревания.

В женских консультациях необходимо организовать наблюдение за беременными, групп риска по преждевременным родам (с нарушением менструальной функции, инфантилизмом, эндокринопатиями, привычным невынашиванием, хроническими инфекционными заболеваниями, аномалиями развития половых органов, рубцом на матке и др.). Следует проводить борьбу с острыми инфекционными заболеваниями, профессиональными вредностями, курением.

Необходимо тщательно обследовать вне беременности женщин с невынашиванием, устранять причины прежде-

временного прерывания предшествующей беременности и проводить реабилитационные мероприятия до наступления беременности. При недонашивании следует проводить тщательный контроль на всех этапах развития беременности, госпитализацию в критические сроки и патогенетическую терапию в специализированных стационарах.

akusher-lib.ru

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алипов В. И., Головачев Г. Д. Репродуктивные потери и хромосомные аномалии. — Акуш. и гин., 1983, № 1, с. 38—41.
- Афоница Л. И. Уровень прогестерона в крови в период физиологической беременности. — Акуш. и гин., 1978, № 5, с. 16—18.
- Бархатова Т. П. Нарушение, функции щитовидной железы и беременность. — Акуш. и гин., 1978, № 5, с. 72—75.
- Башмакова М. А., Моисеенко М. М. Некоторые вопросы патогенеза, диагностики и лечения микоплазменной инфекции в акушерстве и гинекологии. — Акуш. и гин., 1981, № 4, с. 61—63.
- Беккер С. М. Патология беременности. Медицина, 1975.
- Бельцева Н. А., Оввади Т. И. Особенности дерматоглифики при невынашивании беременности. — Акуш. и гин., 1982, № 3, с. 44—46.
- Бодяжина В. И., Любимова А. И., Розовский И. С. Привычный выкидыш. — М.: Медицина, 1973.
- Булиенко С. Д., Фогел П. И., Павленко Т. К. и др. Особенности трансплантационного иммунитета и иммунологические свойства плаценты при нормальной и патологической беременности. — Акуш. и гин., 1978, № 4, с. 9—13.
- Вихляева Е. М., Василевская Л. Н. Миома матки. — М.: Медицина, 1981.
- Говалло В. И. Иммуитет к трансплантантам и опухолям. Киев: Вища школа, 1977.
- Говалло В. И. Активность Т-лимфоцитов и их взаимодействие с сывороткой крови женщины при физиологической беременности. — Акуш. и гин., 1978, № 4, с. 8—11.
- Говалло В. И. Трансплантация тканей в клинике. — М.: Медицина, 1979.
- Головистиков И. Н., Златовратская Т. В., Краснова Т. А. Изменение количества Т- и В-лимфоцитов при беременности, осложненной поздним токсикозом. — Вопр. охр. мат., 1979, № 2, с. 54—56.
- Грищенко И. И., Коваленко В. В. Лейкоцитарная изоммунизация у беременных. — Киев: Здоров'я, 1978.
- Грязнова И. М., Второва В. Г. Введение беременности родов при сахарном диабете. — Акуш. и гин., 1978, № 5, с. 67—71.
- Ельцов-Стрелков В. И., Смирнова Т. В. Метод хирургического лечения анатомической истмико-цервикальной недостаточности вне беременности. — Акуш. и гин., 1979, № 2, с. 29—31.
- Игнатьева Р. К. Вопросы статистики недонашивания. — М.: Медицина, 1973.
- Кожевников В. Н. Невынашивание и перенашивание беременности. Вопросы патогенеза и клиники. — Свердловск: Средне-Урал. кн. изд-во, 1978.
- Кошелева Н. Г. Современные представления о причинах недонашивания беременности: Обзор литературы. — Вопр. охр. мат., 1979, № 1, с. 65—68.

- Кулаженко В. П., Левченко Н. Н., Усов С. С., Жукова Т. В. Генетически детерминированная патология фертильности в популяции супругов, имеющих спонтанные (привычные) выкидыши. — *Генетика*, 1977, № 5, с. 138—145.
- Лысенко В. К., Левченко Н. А., Черняк А. А., Гороновская И. М. К вопросу лечения истмико-цервикальной недостаточности при невынашивании беременности. — В кн.: Профилактика и лечение невынашивания беременности. Минск, 1973, с. 244—246.
- Любимова А. И. Роль хирургических методов лечения в профилактике недонашивания. — *Акуш. и гин.*, 1965, № 6, с. 96—99.
- Любимова А. И., Мамедалиева Н. М. Результаты лечения истмико-цервикальной недостаточности наложением двойного П-образного лавсанового шва на шейку матки. — *Акуш. и гин.*, 1981, № 9, с. 40—43.
- Любимова А. И., Стругацкий В. М., Хасин А. З. Электрофорез магния синусоидальным модулированным током в терапии самопроизвольного выкидыша — *Акуш. и гин.*, 1974, № 9, с. 45—48.
- Михайленко Е. Т., Чернега М. Я. Комплексное применение ингибиторов простагландинов в терапии невынашивания беременности. — В кн.: Невынашивание беременности. М., 1980, с. 108—109.
- Михнюк Д. М. Взаимоотношение половых гормонов в плазме при невынашивании. — В кн.: Актуальные проблемы гинекологии. Минск, 1981, с. 163—168.
- Пал А. Г. Токсоплазмоз при беременности. — Киев: Здоров'я, 1965.
- Персианинов А. С., Демидов В. Н. Ультразвуковая диагностика в акушерстве. — М.: Медицина, 1982.
- Предупреждение перинатальной заболеваемости и смертности. М.: Медицина, 1973.
- Проблема токсоплазмоза/Под ред. Д. Н. Засухина — М.: Медицина, 1980.
- Ритова В. В. Роль вирусов в перинатальной и постнатальной патологии человека. — М.: Медицина, 1976.
- Старовойтов И. М., Лысенко В. К., Марковская Н. Д. и др. Невынашивание беременности. — В кн.: Профилактика и лечение невынашивания беременности. Минск, 1973, с. 475—477.
- Степанова Г. И. О диагностике полового инфантилизма. — *Акуш. и гин.*, 1974, № 8, с. 67—68.
- Трунова Л. А. Реакции трансплантационного иммунитета при физиологически протекающей беременности. — *Акуш. и гин.*, 1975, № 1, с. 1—9.
- Фогел П. И., Павленко Т. К. Изучение иммунологических свойств трофобласта. — *Акуш. и гин.*, 1977, № 8, с. 18—21.
- Хамадьянов У. Р. Современные принципы диагностики и лечения генитального инфантилизма. — *Акуш. и гин.*, 1981, № 2, с. 55—58.
- Хасин А. З. Метод математического анализа гистерограмм. — *Акуш. и гин.*, 1971, № 12, с. 31—34.
- Хасин А. З., Колчевский В. И., Захаров И. Ф. Тонусметр. — В кн.: Физические методы и вопросы метрологии биомедицинских измерений. М., 1978, с. 187—188.
- Цирельников Н. И. Гистофизиология плаценты человека. — Новосибирск, Наука, 1980.
- Шевкунова Е. А., Мельникова В. Д., Жанполадова В. П. и др. Токсоплазмозная инфекция в супружеских парах. — *Акуш. и гин.*, 1977, № 11, с. 53—55.
- Щербакова В. В. Значение клеточного иммунитета при невынашивании

беременности. — В кн.: Невынашивание беременности. М., 1980, с. 74—75.

- Agents stimulating gonadal function in the human.* — Geneva, 1973.
- Aspöck H.* Die Diagnostik der Toxoplasma-Infektionen. — Med. Lab., 1980, Bd 33, S. 240—247.
- Baden W. F., Baden E. E.* Cervical incompetence: current therapy. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1960, vol. 79, B 4, p. 545—549.
- Banatvala J. E., Potter J. E., Webster H. J.* Intrauterine infections. In: A ciba foundation symposium elsevier. North Holland, 1973, p. 77—78.
- (Bayer H.) Байер X.* Некоторые новые аспекты профилактики и терапии угрожающих преждевременных родов. — Акуш. и гин., 1980, № 7, с. 18—20.
- Botella-Llusiv. I.* Endocrinology of women. Philadelphia: Saunders, 1973.
- Boue J., Boue A., Lasar P.* The epidemiology of human spontaneous abortions with chromosomal anomalies. — In: Aging gametes. Basel., 1975, p. 330—348.
- Brook I., Feingold M., Schwarts A., Zakut H.* Ultrasonography in the diagnosis of cervical incompetence in pregnancy — a new diagnostic approach. Brit. J. Obstet. Gynec., 1981, vol. 88, N 6, p. 640—643.
- Buster J. E.* Fetal adrenal cortex. Clin. Obstet. Gynec., 1980, vol. 23, p. 803—824.
- Cline D. J.* Unsuspected subclinical pregnancies in patients with luteal phase defects. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1979, vol. 134, N 4, p. 438—445.
- Cousin L.* Cervical incompetence. — Clin. Obstet. Gynec., 1980, vol. 23, N 2, p. 467—479.
- Csapo A. I., Pulkkinen M. D., Wiest W.* Effects of letotomy and progesterone replacement in early pregnant patients. Amer. J. Obstet. Gynec., 1973, vol. 115, p. 759—756.
- Diczfalusy E.* Steroid metabolism in the foetoplacental unit. — Acta endocr., 1969, vol. 61, p. 649—664.
- Diczfalusy E.* Endocrine functions of the human fetus and placenta. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1974, vol. 119, p. 419—533.
- (Diszfalusy E., Landgren W. M.) Дисфалюзи Е., Лэндгрэн В. М.* Гормональные изменения во время менструального цикла. — В кн.: Регуляция генеративной функции человека. Симпозиум. М., 1976, с. 20—71.
- Fritz M. A., Sperroj Z.* Current concepts of the endocrine characteristics of normal menstrual function. the key to diagnosis and management of menstrual disorders. Clin. Obstet. Gynec., 1983, vol. 26, N 3, p. 647—648.
- Gibbens G., Chard T.* Observations on maternal oxytocin release during human labour and the effect of intra-venous alcohol. Amer. J. Obstet. Gynec., 1976, vol. 126, p. 243—245.
- Grumbach M. M., Kaplan S. L., Scierra J. J.* Chorionic growth hormone — prolactin (cgp): secretion, disposition, biological activity in man and postulated function as the growth hormone of the second half of pregnancy. — Ann. Acad. Sci., 1968, vol. 148, No 4, p. 501—511.
- Jorde A., Hamann B., Deicke P., Betling H.* Ein kubisches Stützpressar in Rahmen Komplexer Behandlung der drohenden Frühgeburt. — Zbl. Gynäk., 1978, Bd 100, N 4, S. 235—241.
- Lash A. F., Lash S. R.* Habitual abortion — the incompetent internal

- os of the cervix. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1950, vol. 59, No 1, p. 68—76.
- Laritzen C.* Endocrinologie der normalen schwangerschaft. — Med. Klin., 1973, Bd 68, S. 897—905.
- Mardh P. A., Helin I., Bobek S.* et al. Colonisation of pregnant women and puerperal women and neonates with chlamidia trachomatis. — Brit. J. Vener. Dis., 1980, vol. 56, p. 96—100.
- Soria J., Canales E. S., Forsbach Q.* et al. Relationship of maternal, fetal, and amniotic fluid prolactin levels. — Endocr. (Paris), 1977, vol. 38, p. 55—59.
- Strassmann E. O.* Operations for double uterus and endometrial atresia. — Clin. Obstet. Gynec., 1961, vol. 4, p. 240—242.
- Szendi B.* Operative treatment of insufficiency of the cervical os in pregnancy. — Wien. Klin. Wschr., 1961, Bd 73, S. 618—620.
- Trochet-Royer C., Sele B., Jalbert P.* et al., Avortements spontanés et anomalies chromosomiques parentales. Etude cytogenétique de 248 couples. — Rev. franc. gynec., 1981, vol. 76, No 3, p. 195—199.
- Weathersbee P. S.* Early reproductive loss and the factors that may influence its occurrence. — J. reprod med., 1980, vol. 25, N 6, p. 315—318.
- Weber E.* Grundriss der biologischen statistik. — Jena, 1961.
- World Health Organization: prevention of Rubella.* Report by a working group convened by the Regional office for Europe of the WHO (Budapest, June 12—16, 1972). — Copenhagen, 1973.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Введение . . . . .	5
<b>Глава 1. Этиология невынашивания беременности . . . . .</b>	<b>7</b>
Социально-биологические факторы невынашивания беременности . . . . .	8
Генетические причины невынашивания беременности . . . . .	10
Эндокринные причины невынашивания беременности . . . . .	13
Инфекция как причина невынашивания беременности . . . . .	23
Иммунологические аспекты невынашивания беременности . . . . .	33
Пороки развития матки . . . . .	38
Генитальный инфантилизм . . . . .	40
Истмико-цервикальная недостаточность . . . . .	41
Миома матки . . . . .	44
Экстрагенитальные заболевания матери . . . . .	44
Осложнения течения беременности . . . . .	45
<b>Глава 2. Обследование и лечение вне беременности женщин с невынашиванием в анамнезе . . . . .</b>	<b>47</b>
Специальные методы исследования . . . . .	52
Лечение вне беременности женщин с невынашиванием . . . . .	71
<b>Глава 3. Эндокринные взаимоотношения в системе мать — плацента — плод . . . . .</b>	<b>83</b>
Синтез и метаболизм стероидов в системе мать — плацента — плод . . . . .	95
Биосинтез стероидов во время беременности . . . . .	96
Физиологическая роль прогестерона при беременности . . . . .	97
Физиологическая роль эстрогенов при беременности . . . . .	98
<b>Глава 4. Клиника и диагностика угрозы прерывания беременности в I и II триместрах . . . . .</b>	<b>99</b>
Клиника и диагностика самопроизвольных абортв в I и II триместрах . . . . .	99
Лечение при угрозе прерывания в I и II триместрах беременности . . . . .	110
<b>Глава 5. Преждевременные роды (клиника, диагностика, терапия) . . . . .</b>	<b>131</b>
Некоторые данные о развитии родовой деятельности . . . . .	132
Клиника и диагностика преждевременных родов . . . . .	136
Акушерская тактика ведения преждевременных родов . . . . .	140
Акушерская тактика при преждевременном излитии околоплодных вод . . . . .	152
Ведение преждевременных родов . . . . .	155
Характеристика недоношенного ребенка . . . . .	160
Список литературы . . . . .	171

ВЕРА МИХАЙЛОВНА СИДЕЛЬНИКОВА

### **Невынашивание беременности**

Зав. редакцией **А. В. Блиссеева**

Редактор **Е. В. Егорова**

Редактор издательства **Л. Д. Иванова**

Обложка художника **Г. Л. Чижевского**

Художественный редактор **Т. К. Винокурова**

Технический редактор **Н. И. Тростянская**

Корректор **А. М. Шувалова**

**ИБ 3524**

Сдано в набор 23.10.85. Подписано к печати 17.12.85. Т-23518.  
Формат бумаги 84×108/32. Бумага кн. журн. офс. Гарнитура  
Литер. Печать офсетная. Усл. печ. л. 9,24. Усл. кр.-отт. 18,69.  
Уч.-изд. л. 9,72. Тираж 125 000 экз. Заказ 774. Цена 50 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина»  
103062 Москва, Петровверигский пер., 6/8

Ярославский полиграфкомбинат Союзполиграфпрома при Госу-  
дарственном комитете СССР по делам издательства, полиграфии  
и книжной торговли 150014, Ярославль, ул. Свободы, 97.