

В. И. Богяжина

А. И. Любимова

И. С. Розовский

**ПРИВЫЧНЫЙ
ВЫКИДЫШ**

• медицина •

В. И. Бодяжина,

А. И. Любимова,

И. С. Розовский

**ПРИВЫЧНЫЙ
ВЫКИДЫШ**



МОСКВА

«Медицина» 1973

ВВЕДЕНИЕ

Вопросам этиологии, патогенеза, терапии и профилактики привычного выкидыша посвящено большое число исследований, однако до настоящего времени эта проблема далеко не разрешена. Актуальность проблемы определяется не только социальным значением невынашивания (снижение рождаемости, конфликтные ситуации в бездетных семьях и пр.). Привычный выкидыш отрицательно влияет и на организм женщины в целом. Особенно опасны повторные неразвивающиеся беременности, при которых инструментальное удаление плодного яйца часто сопровождается обильным кровотечением, выраженной травматизацией половых органов, образованием внутриматочных сращений. Повторные выкидыши часто вызывают усиление эндокринных нарушений и дальнейшее ухудшение генеративной функции.

Большое значение рассматриваемой проблемы определяется также и тем, что профилактика недонашивания способствует снижению перинатальной смертности.

Большинство исследователей считают, что привычный выкидыш в ранние сроки беременности нередко бывает связан с нейро-эндокринными нарушениями (Е. И. Кватер, 1956; Л. С. Персианинов, 1958; Л. А. Решетова, 1955; С. М. Беккер, 1964; И. И. Бенедиктов, 1962; Меу, 1966, и др.). Большое значение придается недостаточности функции желтого тела как причине привычного выкидыша (Botella-Llusia, 1956, и др.). Вместе с тем ряд исследователей (Klopper, Mac Naughton, 1965, и др.) не считают определение экскреции прегнандиола ценным методом диагностики невынашивания, потому что самопроизвольный выкидыш нередко происходит на фоне нормального или даже повышенного выделения с мочой данного метаболита прогестерона. Нет единого мнения и о ценности кольпоцитологического исследования, а также о значении определения экскреции хорионического гонадотропина.

Анализ обширных данных литературы показал, что система обследования женщин, страдающих привычным

выкидышем, разработана недостаточно, отсутствует классификация различных нейро-эндокринных форм привычного выкидыша, нет единых, научно обоснованных рекомендаций по терапии и профилактике этой патологии. Недостаточно разработаны еще методы диагностики и терапии при истмико-цервикальной недостаточности. Сведения по этим вопросам появились в литературе лишь в последние годы. Не решен вопрос о тактике врача при привычных выкидышах, возникающих при пороках развития матки.

Основываясь на результатах обследования более 2000 женщин, страдающих привычным выкидышем, мы сочли возможным разработать систему обследования больных для выяснения этиологии и патогенеза привычного выкидыша, а также наметить обоснованные методы профилактики и терапии при этой патологии.

В течение последних 10-15 лет в связи с совершенствованием эндокринологических, электрофизиологических и других методов исследования появилась возможность по-новому рассмотреть ряд важнейших вопросов недонашивания беременности.

В основу данной монографии был положен опыт работы отделения недонашивания беременности, организованного во Всесоюзном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения СССР в 1962 г. В определенной последовательности излагаются основные этиологические факторы привычного выкидыша, система обследования женщины вне и во время беременности, сведения о гормональных соотношениях во время нормальной беременности и при привычном выкидыше.

Применение клинических, рентгенологических, эндокринологических, электрофизиологических, патоморфологических, медико-генетических методов исследования позволило расширить имеющиеся сведения о патогенезе привычного выкидыша.

В книге описаны методы консервативного и хирургического лечения, рекомендуемые для применения как вне, так и во время беременности у женщин, страдающих привычным выкидышем.

Авторы надеются, что представленный вниманию читателей труд поможет врачам лучше ориентироваться в сложных вопросах профилактики недонашивания беременности.

Глава I

ОСНОВНЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША

Этиологические факторы привычного выкидыша сложны и многообразны. Это определяет значительные трудности в диагностике, выборе методов лечения и профилактике привычного аборта.

Под термином «привычный аборт» многие авторы понимают самопроизвольное прерывание беременности 3 раза подряд и более. Е. Ф. Попова (1950), В. Шулович и соавторы (1961) считают возможным относить к привычному выкидышу двукратное самопроизвольное прерывание беременности. Мы полагаем, что такое определение привычного аборта вполне обоснованно. Masters и соавторы (1957) выделяют также первичный привычный выкидыш, когда первая и все последующие беременности заканчивались самопроизвольным выкидышем.

Многие заболевания беременной, особенно протекающие длительно и в тяжелой форме, могут стать причиной преждевременного прерывания беременности. К внутриутробной смерти эмбриона и плода и возникновению выкидыша нередко приводят выраженные нарушения важнейших функций организма, возникающие под влиянием повреждающих факторов внешней среды, тяжелые токсикозы и другие осложнения беременности, последствия травм эндометрия, шейки и истмического отдела матки, пороки развития матки, иммунологическая несовместимость крови матери и плода, аномалии развития плода, плаценты и оболочек, связанные с генетическими факторами и воздействием тератогенных факторов.

Разнообразные этиологические факторы невынашивания беременности, в частности привычного выкидыша, можно условно систематизировать (табл. 1).

Представленная систематизация причин привычного выкидыша является условной прежде всего потому, что нередко к прерыванию беременности приводит не одна,

Этиологические факторы привычного выкидыша



а несколько взаимосвязанных причин. Однако даже несовершенная систематизация дает возможность рассмотреть этиологические факторы недонашивания в определенной последовательности. Систематизация способствует также выяснению основного этиологического фактора привычного выкидыша, что имеет важное значение для профилактики и лечения данной патологии беременности.

Эндокринные факторы привычного выкидыша

Одной из наиболее частых причин самопроизвольного и особенно повторного аборта в первые 3—4 месяца беременности являются эндокринные нарушения. Е. И. Кватер (1961), Guyotag (1959) и др. большое значение в этиологии этой патологии придают гормональной недостаточности, проявляющейся в виде снижения секреции прогестерона, эстрогенов и гонадотропинов. Только достаточное количество эстрогенов и прогестерона обеспечивает необходимый рост и развитие децидуальной оболочки.

В течение последних трех десятилетий в клинике и в эксперименте интенсивно изучается функциональное состояние желтого тела и плаценты при угрожающем и привычном выкидыше. Мей (1966) отмечает, что среди причин повторных ранних абортов большое значение имеют нарушения питания плодного яйца во время продвижения его по маточной трубе и процесса имплантации. Известно, что функциональное состояние маточных труб регулируется гормонами яичника. Недостаточность желтого тела, характеризующаяся снижением продукции прогестерона и эстрогенов, ведет к нарушению снабжения эмбрионов кислородом и питательными веществами. В поврежденном трофобласте не образуется необходимое количество хорионического гонадотропина для стимуляции функции желтого тела беременности.

Большое значение имеет также продолжительность фазы секреции. Если у женщины возникает преждевременный регресс желтого тела, то происходит отторжение функционального слоя слизистой оболочки матки до имплантации плодного яйца.

Beclere (1960), Botella-Llusia (1962) и др. при изучении причин угрожающего выкидыша большое значение придают определению экскреции прегнандиола. Мей

(1966) отмечает, что при недостаточности секреции прогестерона для профилактики самопроизвольного выкидыша гормональное лечение следует начинать не с момента задержки менструаций, а сразу же после овуляции.

Многие исследователи отмечают, что среди причин привычного выкидыша недостаточности продукции эстрогенов принадлежит большая роль, чем дефициту прогестерона (Taylor et al., 1965; Л. Т. Волкова, 1966; Н. С. Эйбер, 1967, и др.).

В литературе имеются указания, что в прерывании беременности существенную роль играет не только недостаточность эстрогенов, но и нарушение их метаболизма. Т. П. Бархатова, Л. А. Плодовская (1961), Л. А. Мозжухина (1966) наблюдали при угрожающем выкидыше увеличение экскреции эстрадиола и снижение выделения эстриола. Многие исследователи отметили одновременное снижение экскреции эстрогенов и прегнадиола (Е. И. Кватер, 1961; Robey et al., 1961; Т. Д. Фердман, 1962). Аналогичные данные были получены и нами у многих женщин при одновременном определении экскреции эстриола и прегнандиола.

В связи с имеющимися гормональными нарушениями часто возникают изменения в эндометрии, способствующие повторному прерыванию беременности. Botella-Llusia (1962), Mandruzzato (1961) наблюдали неадекватное развитие желез, стромы и сосудов, недостаточное образование гликогена в эндометрии у женщин, имевших привычные выкидыши. Описаны склеротические изменения сосудов эндометрия, обусловленные эндокринными нарушениями. Нарушения обмена холестерина, фосфолипидов также могут способствовать возникновению склеротических изменений. При таких нарушениях в эндометрии нередко возникают значительные изменения и в хорионе. Так, в частности, наблюдается склероз ворсинок на участках, недостаточно снабженных материнской кровью, вследствие артериосклеротических поражений децидуальной оболочки. Поражение ворсинок и состояние гипоксии могут привести к отслойке плаценты и гибели плода. Эндокринные расстройства, так же как и воспалительные заболевания, а в ряде случаев и авитаминозы, могут вызывать изменения периферических сосудов, повышая их ломкость. В таких случаях легко возникают ретрохориальные кро-

воизлияния, которые вызывают повышение возбудимости матки и ведут к выкидышу.

По нашим совместно с Л. Г. Вишневской (1966) наблюдениям у женщин, страдающих привычным выкидышем, имеются значительные морфологические и гистохимические изменения в самой эндометрии, а также в хорионе. Известно, что имплантация совершается при соответствующей реакции слизистой оболочки тела матки на гормональные воздействия. Снижение чувствительности эндометрия к гормональным влияниям может быть связано не только с эндокринными нарушениями и воспалительными процессами, но и с травмой, возникающей при выскабливании матки. Что касается склеротических изменений в эндометрии, децидуальной оболочке и хорионе, то они могут быть вызваны также нарушениями функции коры надпочечников. Bret (1957), Gueguen (1962) и другие авторы обратили внимание на то, что гиперандрогенемия может явиться причиной повторного аборта. В этом отношении особого внимания заслуживают нарушения функции коры надпочечников. Однако сведения по этому вопросу в литературе весьма ограничены.

Наши наблюдения показали, что нарушения функции коры надпочечников, сопровождающиеся гиперандрогемией, могут служить причиной привычного выкидыша.

Инфантилизм не всегда является причиной привычного выкидыша. Однако на фоне инфантилизма действие эндокринной недостаточности, изменения в эндометрии проявляются особенно резко и часто ведут к прерыванию беременности.

Проявления задержки развития организма могут распространяться на все системы организма (*infantilismus universalis*) или на одну из них (*infantilismus partialis*). К самопроизвольному прерыванию беременности нередко приводят анатомические и функциональные особенности, присущие генитальному инфантилизму. Недоразвитию половой системы нередко сопутствуют признаки универсального инфантилизма. Однако генитальный инфантилизм может наблюдаться и у хорошо развитых женщин, отличающихся правильным телосложением и высоким ростом.

Известно, что резко выраженный универсальный и генитальный инфантилизм характеризуется значительной недостаточностью функций яичников, что приводит

к бесплодию. Это патологическое состояние нередко имеет место при недоразвитии половой системы, наблюдающемся при тяжелых заболеваниях центральной нервной системы, гипофиза, щитовидной железы, сахарном диабете, дисгенезии гонад. В таких случаях генитальный инфантилизм является одним из симптомов, характеризующих изменения в организме больной.

Самопроизвольные выкидыши могут наблюдаться у женщин, имеющих умеренную степень так называемого конституционального инфантилизма, не отягощенного значительными функциональными нарушениями и выраженной задержкой развития матки. В таких случаях менструальная функция может быть не нарушена. Однако при наступлении беременности развитие ее иногда прекращается потому, что в полной мере не осуществляются физиологические изменения, обеспечивающие нормальное течение воспроизводительной функции.

Таким образом, непосредственными причинами прерывания беременности при инфантилизме являются недостаточность эндокринной функции яичников и особенности строения и функции матки.

Недостаточность эндокринной функции яичников характеризуется снижением интенсивности синтеза эстрогенов и нарушением их метаболизма. Недостаточность эстрогенной функции яичников в период полового созревания определяет задержку развития матки. В дальнейшем у этих женщин в ранние сроки беременности наблюдается повышенная возбудимость миометрия. При дефиците эстрогенов наблюдается торможение процессов пролиферации эндометрия, что неблагоприятно отражается на последующей прегравидарной трансформации слизистой оболочки матки.

При дефиците прогестерона не происходит значительного снижения возбудимости матки и ее чувствительности к эндогенным и экзогенным факторам, вызывающим ее сокращения.

Прерыванию беременности способствуют также особенности строения инфантильной матки. Известно, что для инфантилизма типичны определенные соотношения размеров шейки и тела матки, свойственные детскому (пубертатному) возрасту: наличие длинной шейки при небольшой величине тела матки. Инфантильная матка отличается повышенной возбудимостью. Таким образом, гибели плодного яйца и изгнанию его из полости матки

При инфантилизме способствуют дефицит половых гормонов, недостаточность прегравидарной подготовки эндометрия и условий для развития зародыша, а также повышенная возбудимость матки.

Прерывание беременности обычно происходит на II—III месяце беременности при наличии предшествующих болевых ощущений и темных сукровичных выделений, указывающих на отслойку плодного яйца. Нередко возникает восходящая инфекция. Эндометрит, развивающийся при инфантилизме, имеет более выраженные неблагоприятные последствия, чем у женщин с нормальным развитием половой системы. Неосторожное выскабливание матки нередко приводит к повреждению базального слоя эндометрия, последующим нарушениям менструальной функции и возникновению синехий. Клинические наблюдения показывают, что беременность способствует доразвитию инфантильной матки. Однако это относится главным образом к тем женщинам, у которых беременность удается сохранить до более поздних сроков или до физиологического конца.

Прерывание первой беременности в ранние сроки (до возникновения гипертрофии и гиперплазии миометрия) не может быть стимулом для существенного развития матки при инфантилизме. Необходимость выскабливания матки и сопряженные с этой операцией осложнения (эндометрит, сращения, повреждение шейки и перешейка) нередко приводят к прерыванию последующих беременностей. Необходимо отметить, что инфантилизм может быть не только причиной первого выкидыша, но и нередко фактором, предрасполагающим к привычному невынашиванию. На фоне инфантилизма особенно часто проявляется неблагоприятное действие других этиологических факторов самопроизвольного выкидыша.

Привычные выкидыши могут возникать *при различных формах нарушения функции яичников*. Известно, что умеренная гипофункция яичников характеризуется снижением интенсивности синтеза эстрогенов и прогестерона, а также функциональной неполноценностью желтого тела при отсутствии эстрогенной недостаточности. Для гипофункции яичников типично, кроме того, нарушение соотношений между главными фракциями эстрогенов (эстрадиолом, эстроном и эстриолом). Нередко наблюдается снижение активных фракций (эстрадиола) и относительное повышение эстриола в первой, а

эстрогена — во второй фазе менструального цикла (Л. А. Мозжухина, 1966). Преобладание менее активных фракций в первой фазе менструального цикла снижает процессы пролиферации эндометрия. Повышенное выделение эстрогена во второй фазе цикла может способствовать нарушению секреторной трансформации слизистой оболочки матки.

Причины возникновения нарушений функции яичников многообразны. К ним относятся инфекционные заболевания (особенно в детском возрасте и пубертатном периоде), искусственные аборты, патологические процессы, возникающие после абортов и осложненных родов, длительно протекающие сальпингоофориты, стрессовые состояния и др.

Нарушение функции щитовидной железы также может быть причиной самопроизвольного выкидыша. Этот вид патологии может быть самостоятельным этиологическим фактором прерывания беременности. Однако гипертиреоз (реже гипотиреоз) нередко развивается на фоне других нарушений (дисфункция яичников, коры надпочечников и др.), способствующих прерыванию беременности. Одной из причин привычного выкидыша может быть сахарный диабет.

Среди причин привычного выкидыша особо следует остановиться на искусственном аборте. Искусственный аборт может вызвать как нейро-эндокринные нарушения, так и повреждения (травмы) слизистой оболочки матки, ведущие в дальнейшем к самопроизвольному выкидышу.

Особое значение имеет прерывание первой беременности у женщин с явлениями инфантилизма, нарушениями функций желез внутренней секреции и нервной системы, иммунологическим конфликтом. Более чем у 50% женщин с привычным выкидышем вследствие истмико-цервикальной недостаточности досрочному прерыванию беременности предшествовало искусственное прерывание первой беременности (А. И. Любимова, 1969).

Известно, что искусственный аборт сопровождается внезапным нарушением физиологических изменений в эндокринной, нервной и других системах организма. Повреждение рецепторов слизистой оболочки создает поток патологической импульсации в центральную нервную систему (М. А. Петров-Маслаков, 1952). Происходит возбуждение вегетативных центров гипоталамуса, регу-

лирующих функции половой системы и процессы воспроизводства.

В связи с этим может возникнуть нарушение функции яичников и других желез внутренней секреции. Клинические наблюдения показывают, что искусственное прерывание беременности способствует проявлению стертых форм эндокринных нарушений. Известно, что искусственный аборт способствует возникновению воспалительных заболеваний половых органов, а заболевания эти в свою очередь способствуют прерыванию последующих беременностей. В результате искусственного аборта нередко возникают истмико-цервикальная недостаточность и синехии в полости матки, являющиеся причиной последующих привычных выкидышей. Прерывание беременности при гетероспецифическом браке может вызвать образование в организме женщины антител к антигенам плода, проникающим в ее кровь при аборте. Эти изменения могут быть причиной прерывания последующих беременностей.

Одной из причин привычного выкидыша являются нарушения процессов имплантации вследствие морфологических и гистохимических изменений в эндометрии, появившихся после искусственного аборта.

В литературе имеются указания, что недостаточность витаминов С, К, РР, Е может являться одной из причин развития склеротических изменений в децидуальной оболочке (В. Ф. Горват, 1966; А. И. Шинкаренко, 1966; Л. В. Кныш, 1966; Cazzola, 1960). Однако другие исследователи полагают, что роль дефицита витаминов в этиологии прерывания беременности можно считать доказанной только в эксперименте.

В патогенезе привычного прерывания беременности существенную роль играют *нарушения нервной системы*. При неблагоприятных воздействиях возможно изменение деятельности не только высших отделов центральной нервной системы, но также и тех образований гипоталамуса, которые регулируют физиологические изменения в эндокринной, половой и других системах организма, обеспечивающих развитие беременности.

Возникновение изменений в нервной системе женщин, страдающих невынашиванием беременности, возможно прежде всего у лиц с лабильной нервной системой, перенесших инфекционные и другие заболевания в детстве и в период полового созревания, длительные

эмоциональные напряжения, переутомление и др. У таких больных регулирующая функция нервной системы может оказаться недостаточной для обеспечения сложнейших процессов, определяющих физиологическое течение беременности. При этом особое значение имеют функциональные изменения в диэнцефальной области, в частности в гипоталамусе, занимающем центральное место в регуляции развития беременности. Поэтому при несовершенной нейро-эндокринной регуляции гестационного процесса нередко наступает выкидыш.

Большое значение имеют изменения в нервной системе (в частности, в гипоталамусе), возникшие до беременности вследствие патологической импульсации с рецепторов половых органов. Эти изменения также могут обусловить недостаточность развития приспособительных механизмов, способствующих физиологическому течению беременности. Патологическая импульсация из половой системы возникает при изменениях в матке, обусловленных искусственным абортom, при нарушениях функций и заболеваниях яичников и многих других патологических процессах. Особое значение имеют воспалительные заболевания (в том числе в связи с абортom), в результате которых изменяются функции различных отделов центральной нервной системы (В. И. Бодяжина, Н. М. Ткаченко, О. К. Дмитриева, 1970).

Следует указать на нарушения нейродинамических процессов в структурах, управляющих эмоциями и вегетативными функциями. Подобные нарушения часто возникают у женщин в связи с самим фактом повторного прерывания беременности. Неоднократное прерывание желаемой беременности, неустойчивость семейных отношений, страх, опасения, состояние эмоциональной напряженности — все это создает неблагоприятный фон для развития вновь наступившей беременности.

Исследования ряда авторов показывают наличие сложных изменений функций нервной системы у женщин, имевших привычные выкидыши (Л. А. Решетова, 1955; Л. Т. Волкова, 1957; Е. Ф. Попова, 1950; Gautray et al., 1961, и др.). У обследуемых больных отмечалось наличие чувства беспокойства, напряженности, страха, выявились признаки неврастения, психастении, истерические реакции.

Применение специальных методов исследования (изучение условных рефлексов, электроэнцефалография,

реозцефалография и др.) позволило уточнить некоторые стороны патогенеза самопроизвольных аборт. Было установлено, что у женщин, имевших привычные выкидыши, нередко наблюдаются снижение тонуса коры головного мозга, инертность возбудительных и тормозных процессов (Ю. Ф. Змановский, В. Н. Шишкова, 1963). Отмечены также изменения функций стволовых структур мозга, включая ретикулярную формацию.

У женщин, страдающих невынашиванием беременности, часто наблюдается неустойчивость вегетативных реакций, особенно ярко выражающаяся в нарушениях регуляции сосудистой системы. К этим нарушениям относятся гипотония, лабильность сосудистого тонуса, асимметрия и неадекватность реакций на термические и другие раздражители.

Изменениям в центральной нервной системе и общей сосудистой реактивности сопутствуют нарушения возбудимости и кровоснабжения матки при невынашивании беременности. При обследовании таких женщин вне беременности отмечаются изменения спонтанной биоэлектрической возбудимости матки (Л. А. Мозжухина, 1966).

Во время беременности, наступившей после повторных выкидышей, установлено значительное повышение биоэлектрической возбудимости матки, особенно усиливающееся в сроки прерывания предшествующих беременностей («критические» сроки).

Применение современных методов исследования сосудистых реакций (реография, реогистерография, плетизмография и др.) позволило выяснить, что у женщин, имевших привычные выкидыши, часто отмечаются неустойчивость реакций сосудов шейки матки, снижение кровоснабжения матки, нарушение сосудистой реактивности в органоспецифических зонах (Б. Д. Кваснецкий, 1969). Все указанные особенности возбудимости, сосудистой реактивности и кровоснабжения матки являются неблагоприятными для развития плода и доношивания беременности.

Иммунологические факторы привычного выкидыша. Известно, что антигенная структура матери и плода имеет существенные различия. Чужеродность антигенов плода обусловлена его хромосомным аппаратом. Однако в нормальных условиях эта несовместимость не носит

«конфликтного» характера и не проявляется в связи с развитием сложных иммунологических реакций в организме матери, плода, плаценте и оболочках.

Л. С. Волкова (1970) считает, что при гетероспецифической беременности нормальное течение эмбриогенеза обеспечивается множеством защитных факторов, связанных с особенностями иммунных реакций матери, плода и плаценты. К ним относятся: обмен минимальным количеством клеточных элементов, обуславливающих возникновение у матери и плода толерантности к несовместимым антигенам; отсутствие в клетках трофобласта чужеродных для матери антигенов; усиление образования кортикостероидов во время беременности, снижающее чувствительность к чужеродным антигенам, и др.

Однако надежность иммунологических механизмов может оказаться недостаточной при некоторых заболеваниях, патологических процессах, искусственных абортах, повторных родах, при несовместимости крови матери и плода по Rh-фактору и др. Так, в тканях плодов женщин, имевших спонтанные аборт не выясненной этиологии, отмечены нарушения в формировании органоспецифических антигенов (А. И. Исхаков, 1966). Hirschfeld (1960) считает, что при невынашивании беременности иммунологический конфликт проявляется в виде локальных аллергических реакций.

При несовместимости крови матери и плода по Rh-фактору и групповым антигенам заболевание плода обычно возникает во второй половине беременности, поэтому угроза выкидыша в ранние сроки невелика.

В процессе искусственного прерывания беременности и выскабливания матки по поводу неполного аборта возможно проникновение в кровь матери антигенов плода, отсутствующих у матери. Установлена возможность иммунизации женщин антигенами системы АВ0 плода при прерывании беременности в сроки 6—12 недель методом кюретажа (О. Д. Мацпанова, 1967). Иммунизация наступает в основном при гетероспецифическом браке. В связи с этим некоторые авторы считают, что для профилактики гемолитической болезни и связанного с ней спонтанного аборта следует избегать прерывания беременности при гетероспецифических браках.

Экстрагенитальные заболевания также могут быть причиной самопроизвольного прерывания беременности. Декомпенсированные пороки сердца, гипертоническая

болезнь II и III стадии). нефриты нередко являются причиной выкидыша и внутриутробной гибели плода. Нарушения маточно-плацентарного кровообращения, дистрофические изменения в сосудах децидуальной оболочки, хориона и плаценты также могут служить причинами преждевременного прерывания беременности.

Различные осложнения беременности (тяжелые токсикозы второй половины беременности, предлежание плаценты, многоводие) могут иногда приводить к прерыванию беременности.

В генезе самопроизвольных абортс велика роль *инфекционных заболеваний*. Особенно часто прерывается беременность при малярии, тифах, дизентерии и других инфекционных заболеваниях, протекающих в тяжелой форме. Самопроизвольные выкидыши наблюдаются также при заболеваниях вирусной этиологии (краснуха, грипп и др.), листериозе, токсоплазмозе, бруцеллезе, при проникновении к плоду патогенных стафилококков и других микробов (С. М. Беккер, 1964, и др.).

Ревматизм как заболевание инфекционно-аллергической природы может явиться причиной изменения реактивности организма и вызвать изменения в высших нервных центрах, регулирующих образование гонадотропных гормонов, при этом могут возникнуть нарушения функции яичников и других органов внутренней секреции. Известно отрицательное влияние на генеративную функцию женщины вируса паротита. Необходимо отметить, что своевременное и правильное лечение может предупредить повреждение плодного яйца и способствует донашиванию беременности.

В настоящее время инфекционные заболевания не имеют ведущего значения среди этиологических факторов привычного невынашивания беременности. Это связано с ликвидацией в нашей стране многих острых инфекционных заболеваний и с коренным изменением эпидемиологических факторов. По нашим данным, инфекционные заболевания как причина привычного невынашивания беременности встречаются нечасто.

Прерывание беременности может произойти при тяжелом течении таких заболеваний инфекционной этиологии, как пиелонефрит, пневмония, аппендицит и др.

Заболевания и аномалии развития половой системы (местные факторы привычного выкидыша). Пороки развития матки наблюдаются у 0,03—1% женщин

(Н. Н. Федорова, 1964; Greiss et al., 1961). Несмотря на сравнительную редкость, эта патология занимает видное место среди причин невынашивания беременности. По нашим данным, пороки развития матки (дву-рогая, однорогая матка, наличие внутриматочных перегородок) были обнаружены у 10,8% женщин, обследованных по поводу привычного выкидыша.

Прерывание беременности при пороках развития матки встречается, по данным Phylipp (1948), у 59% женщин, а по наблюдениям Strassmann (1907) — у 43%. Наши данные также подтверждают наблюдения других авторов о частоте прерывания беременности при данной патологии (у 58 женщин с пороками развития матки и привычным выкидышем было 230 беременностей, из которых родами в срок закончились только 2).

Ведущими причинами, предрасполагающими к прерыванию беременности при пороках развития, считают функциональную и анатомическую неполноценность миометрия и слизистой оболочки матки, сопутствующую недостаточность истмического отдела шейки матки.

Внутриматочные сращения (синехии), образующиеся после грубого инструментального выскабливания матки, ручного отделения плаценты, введения химических веществ в полость матки, а также вследствие эндометрита, вызывают различные нарушения менструальной и генеративной функции. При обширных сращениях чаще всего возникает аменорея и бесплодие. При небольших сращениях возникновение беременности возможно, но она часто заканчивается выкидышем. Синехии относятся к нередким причинам прерывания беременности. Единичные или многочисленные синехии были обнаружены нами у 13,2% женщин, обследованных методом гистерографии по поводу привычного невынашивания беременности. У всех женщин, имевших синехии, были повторные самопроизвольные выкидыши.

Истмико-цервикальная недостаточность является частым этиологическим фактором, приводящим к возникновению поздних абортов и преждевременных родов. Известно, что истмическая часть и шейка матки играют существенную роль в обеспечении условий для нормального развития беременности.

Циркулярная мускулатура перешейка и круговые мышечные волокна, расположенные вокруг внутреннего зева, под влиянием нейро-эндокринных воздействий

подвергаются периодическому сокращению и расслаблению. В первой фазе менструального цикла (под влиянием эстрогенов) происходит расслабление мускулатуры и расширение просвета указанных отделов. Во время беременности наблюдается стойкое сокращение круговых мышц, располагающихся в перешейке и вокруг внутреннего зева, вследствие чего происходит сужение просвета перешейка и шейечного канала. Сокращение указанных мышц создает условия для физиологической «споры» развивающегося плодного яйца.

Если физиологическое сужение истмуса и внутреннего зева не наступает, то нижний полюс плодного яйца начинает внедряться в расширенный просвет перешейка и шейки матки. Этот процесс имеет прогрессирующий характер, расширение канала шейки увеличивается, плодное яйцо все больше отслаивается от стенок матки и в конце концов изгоняется из ее полости. Отслойке плодного яйца и его рождению способствуют сокращения матки, обусловленные раздражением рецепторов и нервных сплетений со стороны плодного яйца.

Недостаточность перешейка и шейки матки бывает органической и функциональной. Органическая (анатомическая, травматическая) недостаточность возникает в связи с повреждением истмического отдела (перешейка) и шейки матки во время искусственных абортов, при оперативных родах, при рождении крупного плода, стремительных родах (Lash, 1960; А. И. Любимова, 1969, и др.). Функциональная недостаточность перешейка и шейки матки обусловлена неполноценным развитием мышц матки (инфантилизм, пороки развития), нейроэндокринными нарушениями, особенно в связи с дефицитом продукции прогестерона (Ncumann, Bergardin, 1963, и др.).

По нашим данным, истмико-цервикальная недостаточность у женщин, имевших привычные выкидыши, наблюдается часто в начале второго триместра беременности. При гистероцервикографии эта патология была обнаружена нами у 34% женщин, имевших привычные выкидыши в поздние сроки беременности. Недостаточность перешейка и шейки матки (функциональная и травматическая) нередко сопутствует, по нашим наблюдениям, таким видам патологии, как пороки развития матки, выраженный инфантилизм, внутриматочные сращения, гипофункция яичников.

Заслуживают внимания особенности клинического течения аборта при истмико-цервикальной недостаточности. К ним относятся: относительно поздний срок наступления аборта (после 12—13 недель), незначительные болевые ощущения и быстрое изгнание плодного яйца из матки.

Воспалительные заболевания половых органов могут быть причиной не только бесплодия, но и прерывания беременности. В патогенезе самопроизвольного выкидыша при воспалительных заболеваниях имеют значение такие факторы, как вторично возникающая гипофункция яичников, анатомические и функциональные изменения в эндометрии, изменение васкуляризации, возбудимости и других функциональных свойств матки, рубцово-спаечные процессы, изменяющие топографию матки и условия ее роста.

Опухоли половых органов. Миома матки при субмукозном расположении узлов обычно приводит к бесплодию. При интерстициальном и особенно субсерозном росте опухоли беременность возможна, но она нередко заканчивается преждевременно. Прерывание беременности возможно при новообразованиях яичника. Однако указанные виды патологии являются относительно редкой причиной привычных выкидышей.

Изменения спермы как причина привычного выкидыша. Сведения о характере эякулята у мужей, жены которых страдают привычным выкидышем, освещены в литературе недостаточно.

Joel (1962) при обследовании 114 мужчин, жены которых страдали привычным абортom, у 46 обнаружил субнормальную, а у 20 — легкую и тяжелую формы олигоспермии. Roszkowski и Sroka (1962) показали, что тератоспермия, олиго- и астеноспермия могут явиться причиной неразвивающейся беременности. Однако вопрос о роли спермы в этиологии самопроизвольного аборта не всеми авторами оценивается одинаково. Так, Is-gael (цит. по Masters et al., 1957) считает, что если эякулят содержит 30% морфологически измененных форм сперматозоидов, то оплодотворение возможно.

Факторы, вызывающие преимущественное поражение эмбриона или плода. Прерывание беременности может быть связано с поражением эмбриона в самых ранних стадиях развития вследствие хромосомных аномалий, а также при воздействии различных тератогенных

факторов. Поражение эмбриона особенно часто возникает во время «критических периодов» развития (имплантация, основной органогенез и плацентация). В указанные периоды развития зародыш весьма чувствителен к перегреванию, охлаждению, гипоксии, действию ионизирующей радиации, химических веществ, инфекции, интоксикации и других вредных агентов. В результате повреждения происходит гибель зародыша или у него возникают грубые пороки развития, при этом часто происходит самопроизвольный выкидыш.

В последние годы в связи с развитием цитогенетических методов исследований и, в частности, разработкой метода культивирования тканей плодного яйца выявляются новые факторы невынашивания — хромосомные нарушения. По сводным данным, представленным в 1966 г. в Женеве на Международной конференции, посвященной цитогенетическим исследованиям при самопроизвольном аборте, из 885 случаев самопроизвольного аборта в 21% были выявлены различные хромосомные аномалии.

Данные о частоте обнаружения различных хромосомных aberrаций при самопроизвольных выкидышах весьма разноречивы. Так, Szulman (1965) обнаружил хромосомные aberrации у 64% женщин, а Wingate (1965) — только у 2%.

Наиболее часто обнаруживаются различные типы числовых изменений в хромосомном наборе (анеуплоидии, нарушения геномного набора); выявлены также трисомии по каждой из 23 пар хромосом, моносомии, триплоидии. Значительно реже выявлялись мозаицизм и структурные перестройки (транслокации и др.). А. М. Кулиев (1971) выявил хромосомные aberrации (трисомия, моносомия, транслокация и др.) в тканях у 18 из 141 цитогенетически обследованного эмбриона, полученного при самопроизвольном выкидыше.

Н. С. Стонова (1968) считает, что привычные выкидыши редко бывают обусловлены хромосомными аномалиями.

А. И. Беляева и А. И. Любимова (1968) при цитогенетическом обследовании 12 эмбрионов и плодных оболочек, полученных при привычных выкидышах невыясненной этиологии, хромосомных aberrаций не выявили.

Данные литературы позволяют считать, что хромосомные аномалии, обнаруживаемые у эмбриона, в боль-

шинстве случаев являются не наследственными, а возникают в результате повреждающих воздействий на половые клетки родителей (до зачатия). Однако наследование патологических признаков, приводящих к аномалиям развития и гибели эмбриона, является реальным фактором.

Неблагоприятные условия труда могут быть причиной прерывания беременности при несоблюдении законодательства по охране труда или в случае нарушения санитарно-гигиенических норм. В подобных случаях прерыванию беременности могут способствовать интоксикация, перегревание, вибрация, облучение и другие факторы. В нашей стране существуют все условия, позволяющие исключить действие указанных факторов на организм, особенно в период беременности.

Травмы (ушибы, сотрясения, переломы) могут вызвать аборт при наличии предрасполагающих моментов, к которым относятся инфантилизм, гипоплазия матки, эндокринные нарушения, заболевания важнейших органов и систем и др. У здоровых женщин беременность нередко сохраняется даже при тяжелых травмах. У женщин с неуравновешенной нервной системой аборт может возникнуть в связи с сильной психической травмой.

Изложенное позволяет считать, что изменения в эндокринной, нервной и других системах организма могут быть причиной самопроизвольного прерывания первой и последующих беременностей. С другой стороны, повторное самопроизвольное прерывание беременности и сопряженные с этой патологией отрицательные эмоции, различные патологические процессы, возникающие при многократном выскабливании матки, воспалительные и другие заболевания оказывают неблагоприятное влияние на нервную, эндокринную, сосудистую и другие системы.

При невынашивании беременности нередко меняются причинно-следственные отношения, образуется порочный круг патологических явлений. Возникающие нейроэндокринные нарушения отражаются на функции других органов и систем. Поэтому при невынашивании беременности нередко отмечаются нарушения липидного, углеводного и других видов обмена, иногда возникает дефицит витаминов, микроэлементов и других веществ, необходимых для развития плода и правильного функционирования плаценты (В. И. Бодяжина и др., 1967).

Однако при всей сложности этиологии и патогенеза невынашивания беременности можно выделить ведущие причины данной патологии. Это особенно важно для профилактики и терапии привычного выкидыша. По нашим данным, наиболее частой причиной привычных выкидышей ранних сроков являются эндокринные нарушения. Одним из основных этиологических факторов поздних самопроизвольных (привычных) выкидышей следует считать анатомическую (реже функциональную) недостаточность перешейка и шейки матки. Поэтому данные формы патологии будут далее рассмотрены наиболее подробно.

akusher-lib.ru

Глава II

ОБСЛЕДОВАНИЕ ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ

Обследование женщин, страдающих привычным выкидышем, целесообразно начинать, когда больная находится вне беременности. В этом периоде имеется значительно больше возможностей для диагностики истмико-цервикальной недостаточности, пороков развития половых органов, внутриматочных сращений, а также для изучения особенностей эндокринных органов. Таким образом, при таком обследовании определяется фон, на котором происходит выкидыш, и создаются предпосылки для применения соответствующей терапии с целью профилактики привычного невынашивания беременности.

Анамнез. Обследование супружеской пары начинается с целенаправленного собранного анамнеза. Изучаются условия быта и труда, производственные факторы. Необходимо учитывать, что работа, связанная с вибрацией, контакт с вредными химическими соединениями и действие других неблагоприятных факторов могут способствовать прерыванию беременности. Необходимо получить сведения и в отношении имевшихся заболеваний супругов. Из заболеваний, перенесенных в детском возрасте и в период полового созревания, особое внимание следует обращать на хронический тонзиллит и ревматизм.

В процессе обследования выясняют особенности наследственности. При изучении родословной уточняется частота и характер эндокринных и аллергических заболеваний среди родственников, нарушение в их семьях генеративной функции (бесплодие, самопроизвольные выкидыши, мертворождения). Эти данные позволяют в ряде случаев предположить наследственный характер

имеющейся патологии. Так, по нашим данным, у 14% женщин с привычным выкидышем, связанным с нарушением функции коры надпочечников, среди родственников встречались эндокринные заболевания и нарушения генеративной функции. По данным Stevenson (1959), частота самопроизвольных абортов в браках между родственниками составляла 19,5%, а у неродственных супругов — только 11,8%. Роль наследственного фактора в генезе привычного аборта, по-видимому, невелика, но такая возможность должна учитываться.

Собираются сведения об особенностях менструальной функции. Уточняют характер менструального цикла до самопроизвольных выкидышей и после них. Более скудные менструации после повторных выскабливаний позволяют предполагать повреждение эндометрия. Появление после выкидыша кровянистых выделений до и после менструации (при сохраненном их ритме) дает возможность заподозрить наличие эндометрита. Болезненные и обильные менструации могут указывать на воспалительный процесс, инфантилизм, внутренний эндометриоз. Есть данные, свидетельствующие о том, что в некоторых случаях тяжелые формы альгоменореи могут быть связаны с повышенной продукцией прогестерона, которая не снижается в предменструальном периоде. Следует обращать также внимание на периодические задержки менструаций, которые часто ошибочно принимаются за нарушение функции яичников, в то время как на самом деле у больной имеются ранние выкидыши. Если больная в эти периоды измеряет базальную температуру, то диагноз раннего выкидыша подтверждается наличием подъема базальной температуры в течение 14 дней и более.

Среди обследованных нами 402 больных, страдавших привычным выкидышем эндокринного генеза, у 62% менструальный цикл был нарушен. Наиболее часто встречались нарушения ритма менструаций и альгоменорея.

При анализе детородной функции необходимо подробно остановиться на возникновении и течении беременности в каждом браке, уточнив при этом, когда после начала половой жизни наступила первая беременность. Так, длительный период бесплодия до наступления первой беременности или же бесплодие в период между выкидышами может свидетельствовать об эндо-

кринных нарушениях, ведущих к снижению генеративной функции.

Необходимо уточнить срок беременности, при котором происходили выкидыши. По наблюдению большинства исследователей, наиболее частой причиной привычного аборта в первом и в начале второго триместра беременности являются эндокринные нарушения (Guynot, 1959, и др.). По нашим наблюдениям, при существовании различных эндокринных нарушений беременность может прерываться в разные сроки. Так, при привычном выкидыше, связанном с гипофункцией яичников, когда имеется недостаточная секреция прогестерона и эстрогенов, а также при функциональной неполноценности эндометрия, выкидыш чаще всего происходит в самые ранние сроки беременности (до 8 недель). Аналогичные наблюдения были сделаны Мей (1966) и др. У женщин с гиперандрогенией и гиперпрогестеронизмом надпочечникового генеза беременность в большинстве случаев прерывается позже; значительно чаще встречается повторная неразвивающаяся беременность. Это связано, по-видимому, с тем, что гормональные соотношения, на фоне которых происходит прерывание беременности при гипофункции яичников и нарушении функции коры надпочечников, значительно отличаются между собой (эти данные представлены ниже).

При привычных выкидышах во втором триместре беременности следует учитывать возможность истмико-цервикальной недостаточности как основной причины выкидыша. Как уже было отмечено, истмико-цервикальная недостаточность может быть связана как с нейро-эндокринными нарушениями, так и с травматическим повреждением матки в области ее истмического отдела. Поэтому при изучении генеративной функции женщины необходимо уточнить, были ли у нее только самопроизвольные выкидыши или же им предшествовали искусственные аборты и патологические роды.

Следует также уточнить, имелись ли у больной осложнения после аборта и повторное выскабливание слизистой оболочки матки. Известно, что повторные выскабливания матки могут быть непосредственной причиной образования внутриматочных сращений, а также функциональной недостаточности эндометрия. Все эти осложнения могут приводить к нарушению процессов имплантации оплодотворенного плодного яйца.

Следует далее уточнить, какие исследования были проведены для выяснения причин повторного выкидыша. В этом отношении заслуживает внимания выявление токсоплазмоза, листериоза и других инфекций, определение групповой принадлежности крови и резус-принадлежности супругов; имеют значение результаты проведенных ранее эндокринологических исследований.

Большое диагностическое значение могут иметь данные об особенностях терапии, которую получала ранее женщина как вне, так и во время беременности. Иногда врачи, не установив причину привычного выкидыша, рекомендуют женщинам воздержаться от беременности в течение года. В этот период часто назначают грязевое лечение и физиопроцедуры. Вместе с тем если причина самопроизвольного выкидыша связана с пороками развития матки и обширными внутриматочными сращениями, то назначение теплового лечения нельзя считать обоснованным.

В отдельных случаях без достаточных оснований назначают повторные курсы противовоспалительного лечения, когда у женщин с нарушением функции коры надпочечников имеются несколько увеличенные и уплотненные яичники. Уплотнение белочной оболочки яичника может быть связано со склеротическими изменениями в ней, возникшими вследствие гиперандрогемии надпочечникового происхождения. Так, И. В. Голубева (1964) наблюдала утолщение и склерозирование белочной оболочки яичников при адено-генитальном синдроме. В. Г. Вартапетова, В. Г. Курдюкова (1967) отметили, что введение экспериментальным животным андрогенов вызывает анатомические и функциональные изменения в яичниках. Вполне понятно, что тепловое лечение таким больным не показано. Более того, мы наблюдали в отдельных случаях после теплового лечения увеличение гипертрихоза и возникновение нарушений менструального цикла.

Что касается терапии, проводимой во время беременности, то эти сведения также нередко представляют значительный интерес. Так, иногда больные указывают на то, что после начала лечения прогестероном кровотечение усилилось или же появились признаки, свидетельствующие о прекращении развития беременности.

Объективное исследование. Исследование женщины начинают с общего осмотра. Оценка телосложения,

роста, развития вторичных половых признаков дает иногда возможность предположить наличие инфантилизма, интерсексуального типа развития и некоторых эндокринных расстройств. Низкий рост, широкие плечи и узкий таз, хорошо развитая мускулатура, оволосение по мужскому типу (гирсутизм) свидетельствуют о гиперандрогенемии, чаще надпочечникового происхождения (адрено-генитальный синдром). У некоторых женщин имеется низкий голос, жирная кожа, акне, а при исследовании мочи определяется повышенная экскреция 17-кетостероидов, дегидроэпиандростерона, прегнандиола, прегнантриола. Экскреция 17-оксикортикостероидов может быть несколько снижена или находиться в пределах нормы.

При ожирении следует обратить внимание на его характер. При гипотиреозе наблюдается общая тучность, малоподвижность, вялость, зябкость; кожа грубая, сухая; легко ломаются ногти, волосы редкие. У таких больных содержание холестерина в крови повышено, основной обмен снижен, уменьшено поглощение щитовидной железой радиоактивного йода (I^{131}). При гиперфункции коры надпочечников (синдром Иценко—Кушинга) отложение жира носит локальный характер (преимущественно в нижней части живота и верхних частях бедер), на коже имеются стрии сине-фиолетового цвета. Лицо круглое (лунообразное), щеки красные, отмечается гипертрихоз и гипоменструальный синдром. У таких больных обычно повышено артериальное давление, отмечается высокая гликемическая кривая (стероидный диабет), увеличение экскреции 17-кетостероидов, дегидроэпиандростерона и 17-оксикортикостероидов.

О снижении функции коры надпочечников могут свидетельствовать уменьшение веса тела и снижение артериального давления, слабость, астения, диспепсические явления, темная пигментация кожи и слизистых оболочек.

При похудании, выраженной потливости, тахикардии, увеличении размеров щитовидной железы следует исследовать функцию щитовидной железы (поглощение радиоактивного йода). Тремор пальцев рук, блеск глаз, повышенный основной обмен характерны для состояния тиреотоксикоза. Плиуригландулярные расстройства, появившиеся после вирусной или септической инфекции,

позволяют предположить поражение гипоталамо-гипофизарного отдела центральной нервной системы.

Диэнцефальные нарушения могут иметь многообразные клинические проявления. Чаще всего они сопровождаются вегетативно-сосудистыми, нейро-эндокринно-обменными расстройствами с нарушением водно-солевого и жирового обмена, расстройством сна и бодрствования, нередко выраженными аллергическими проявлениями, в частности отеками различной локализации.

Следует отметить, что, основываясь на результатах обследования женщин с привычным выкидышем, мы очень редко могли выявить резко выраженные эндокринные нарушения.

Обычно эндокринные изменения носили стертый характер.

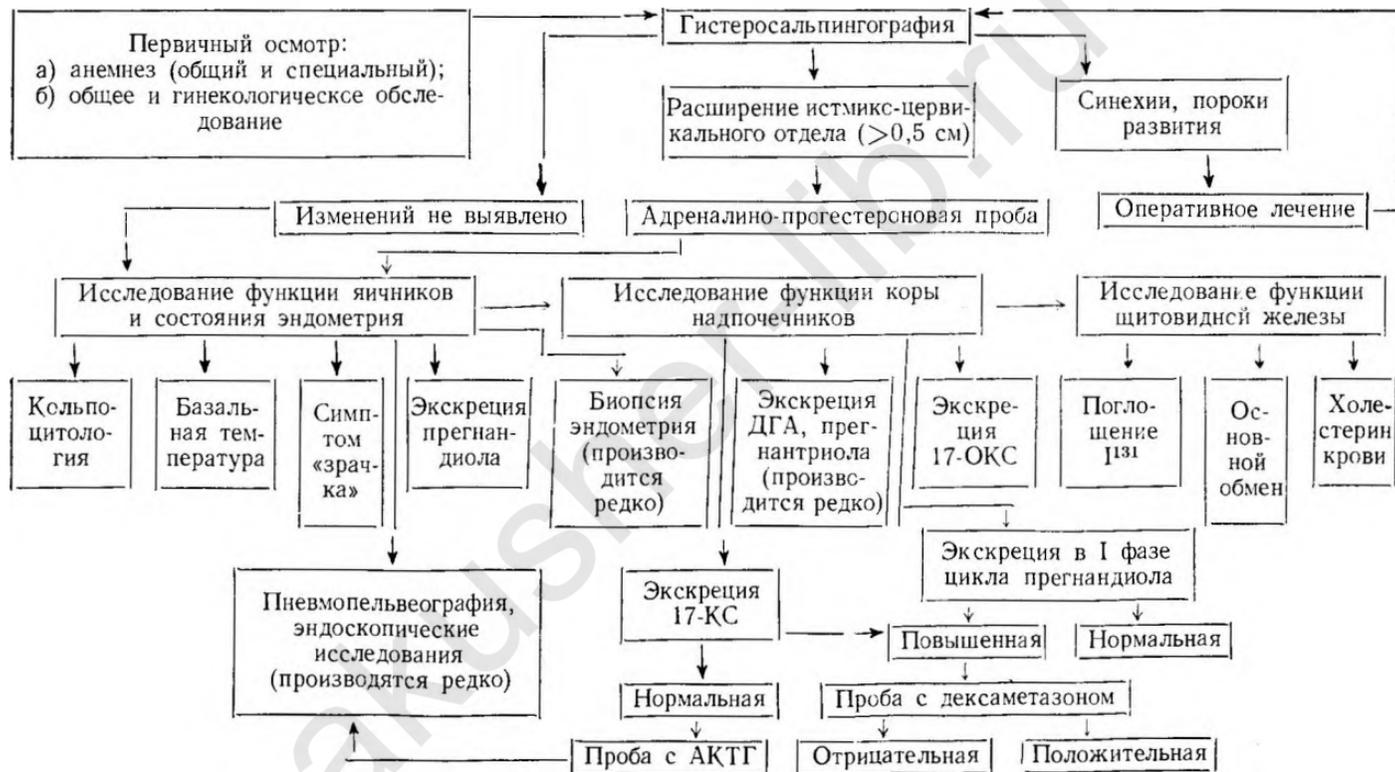
При гинекологическом исследовании обращают внимание на строение наружных половых органов (пигментация кожных покровов, величина клитора, характер оволосения), выраженность складчатости и глубину сводов влагалища, величину, форму и консистенцию шейки матки, наличие слизи в цервикальном канале, характер отделяемого, положение тела матки, ее консистенцию, состояние придатков матки. Узкое влагалище, коническая форма шейки, острый угол между шейкой и телом матки свидетельствуют о генитальном инфантилизме. Плотная консистенция матки может указывать на метрит.

После изучения анамнеза и первичного осмотра женщин дальнейшее обследование проводят в определенной последовательности (табл. 2).

Гистеросальпингография. С помощью гистеросальпингографии представляется возможным исключить врожденные аномалии развития матки (двурогая матка, перегородки), а также приобретенные (вторичные) нарушения: сращения, эндометриоз, расширение истмико-цервикального отдела. Длинная шейка матки, уменьшение размеров тела матки, повышенный тонус и извитые маточные трубы свидетельствуют о генитальном инфантилизме (рис. 1). При гипоплазии матка имеет уменьшенную полость, а соотношение длины тела и шейки обычное.

Наконец, с помощью рентгенологического исследования представляется возможным выявить остаточные явления воспалительного процесса, наличие перитубарных

Система обследования вне беременности женщин, страдающих привычным выкидышем



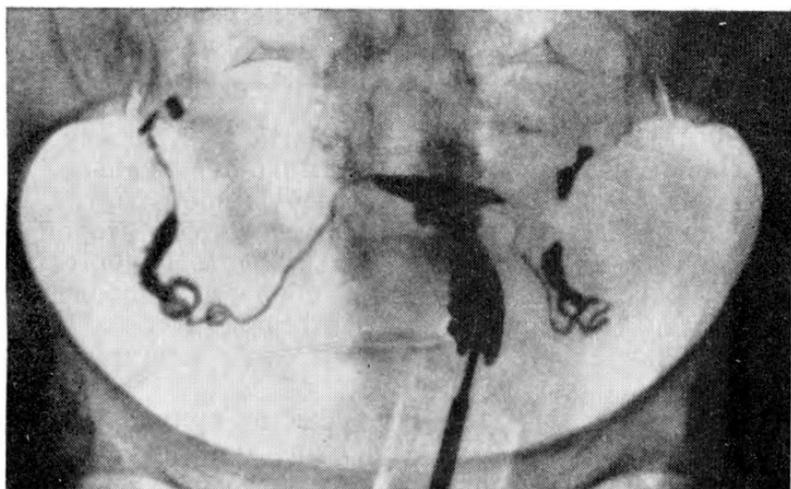


Рис. 1. Рентгенографическое изображение инфантильной матки.

сращений, когда йодолипол располагается отдельными ограниченными скоплениями в малом тазу.

Гистеросальпингографию производят при отсутствии изменений со стороны периферической крови и мочи, при первой и второй степени чистоты влагалищной флоры, отсутствии гонококков, трихомонад и лейкоцитов при бактериоскопическом исследовании флоры влагалища, шейки матки и уретры. Это исследование противопоказано при субфебрильной и фебрильной температуре, наличии острых, подострых или хронических, но часто обостряющихся воспалительных процессов половых органов, а также при наличии эндоцервицита и эрозий шейки матки.

Гистеросальпингографию следует производить во второй фазе цикла (обычно на 18- и 20-й день, при 28-дневном цикле), на 4—6-й день после подъема базальной температуры. В этот период представляется возможным выявить не только анатомические изменения в матке, но и установить ряд функциональных нарушений. Например, известно, что при нормальной функции яичников истмический отдел матки во второй фазе менструального цикла суживается. Расширение истмического отдела во второй фазе цикла может быть связано с нейро-эндокринными нарушениями, в частности с недостаточностью функции желтого тела. Расширение

истмуса в лютеиновой фазе цикла наблюдается при органической истмико-цервикальной недостаточности. С помощью разработанной нами адреналино-прогестероновой пробы (см. ниже) представилось возможным произвести дифференциальную диагностику между органической и функциональной истмико-цервикальной недостаточностью. Повышенная возбудимость матки, выраженная ее сократительная способность во второй фазе цикла также могут свидетельствовать о прогестероновой недостаточности. Таким образом, наиболее целесообразным временем для рентгенологического исследования является начало второй фазы менструального цикла.

В качестве контрастных веществ применяют 30% раствор йодолипола, 70% раствор диодона или 50% раствор кардиотраста. Для введения контрастного вещества нами использовался гистеросальпингограф специальной конструкции, позволяющий наполнить контрастным веществом полость матки, не вводя наконечник за внутренний зев. Такая методика (наряду с медленным введением подогретого раствора) позволяет избежать рефлюкса (вытекания контрастного вещества наружу). После введения контрастного вещества наконечник, имеющий конусовидное утолщение на конце и приспособление для пулевых щипцов, фиксируют в цервикальном канале. Таким образом, предотвращают вытекание контрастного вещества (закрытый метод). Рентгеновский снимок производили на аппарате «Киликет» с алюминиевым фильтром толщиной 1 мм, при напряжении 70 кв, силе тока 70 ма, кожно-фокусном расстоянии 70 см, экспозиции 2—3 секунды. Доза для 3 снимков составляет не более 1,25 р.

Для дифференциальной диагностики между внутриматочными сращениями и полипозом следует создать несколько большее внутриматочное давление, вводя дополнительное количество контрастного вещества. Дефект наполнения, вызванный синехиями, при этом не исчезает.

При расширении истмико-цервикального отдела следует выяснить, какой характер — функциональный или органический — имеет истмико-цервикальная недостаточность. В зависимости от формы истмико-цервикальной недостаточности должен быть и принципиально разный подход к характеру и времени применения терапии.

Для установления характера истмико-цервикальной недостаточности с помощью рентгенологических методов нами были использованы указания Ciesiorowska, Teleko (1961) о действии адреналина на матку.

Чувствительность рецепторов к медиаторам может существенно изменяться в зависимости от насыщения организма эстрогенами и прогестероном. Действие гормонов, как известно, опосредуется через нервную систему и, в частности, симпатический ее отдел. Как известно, симпатические волокна имеют альфа- и бета-рецепторы. Раздражение последних ведет к расслаблению маточной мускулатуры. К эстрогенам более чувствительны альфа-рецепторы, а к прогестерону, наоборот, бета-рецепторы. Таким образом, от соотношения гормонов в организме зависит чувствительность альфа- и бета-рецепторов, а следовательно, и реакция матки на адреналин. Если имеется относительное преобладание продукции эстрогенов (фаза пролиферации, однофазный менструальный цикл), то преобладает чувствительность альфа-рецепторов и адреналин в этих условиях действует на матку сокращающим образом. При преобладании продукции прогестерона (фаза секреции, прогрессирующая беременность) доминирует активность бета-рецепторов.

В этих случаях адреналин расслабляет маточную мускулатуру и способствует сужению истмико-цервикального отдела. Следовательно, альфа- и бета-рецепторы являются антагонистами, а действие адреналина, опосредованное через рецепторные окончания, зависит от соотношения концентрации эстрогенов и прогестерона в организме.

Таким образом, расширение истмико-цервикального отдела во второй фазе менструального цикла может быть связано со следующими факторами: 1) недостаточной функцией желтого тела, 2) недостаточной чувствительностью рецепторных окончаний матки к гормонам и медиаторам и 3) анатомическими повреждениями круговых волокон мышц, обуславливающих сужение истмико-цервикального отдела.

Учитывая эти данные, мы совместно с М. М. Абрамовой (1968) с диагностической целью разработали адреналино-прогестероновую пробу, дающую возможность провести дифференциальную диагностику между

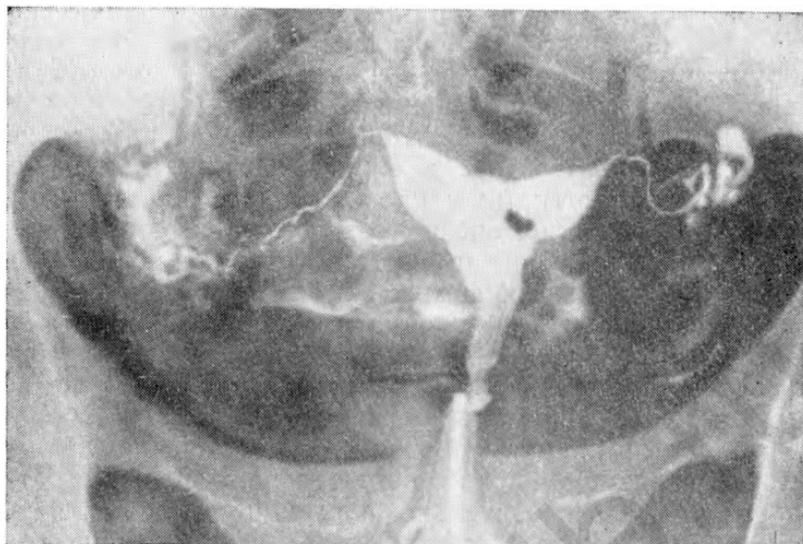


Рис. 2. Расширенный истмический отдел матки до проведения ад- реналино-прогестероновой пробы.

органической и функциональной истмико-цервикальной недостаточностью.

Эта проба проводится следующим образом. При выявлении с помощью гистеросальпингографии во второй фазе менструального цикла (через 3—4 дня после подъема базальной температуры) расширения истмико-цервикального отдела до 0,5 см и больше большой подкожно вводили 0,5 мл 0,1% раствора адреналина. Через 5 минут производили второй рентгеновский снимок. Если истмико-цервикальный отдел суживался, то проба считалась положительной. В таком случае расширение истмико-цервикального отдела было, по-видимому, обусловлено изменением в вегетативной нервной системе (возможно, на уровне рецепторных окончаний). Если же сужения не происходило, то внутримышечно вводили 1 мл 12,5% раствора оксипрогестерон-капроната и через 4 дня (на 21—22-й день менструального цикла) производили повторную гистеросальпингографию. При сужении истмуса проба считалась положительной. В этом случае расширение истмического отдела было обусловлено эндокринными факторами. Если же сужения не было или оно было выражено незначительно, то женщины

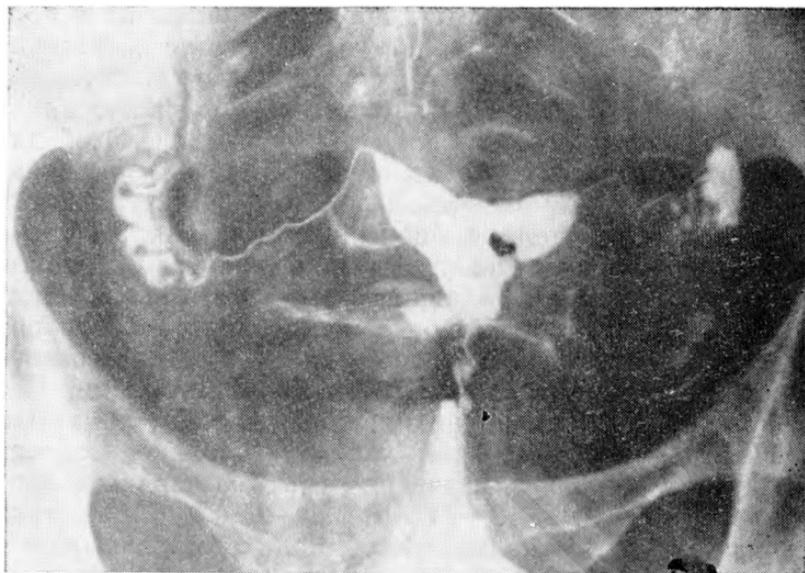


Рис. 3. Сужение истмического отдела матки после проведения ад- реналино-прогестероновой пробы (функциональная истмико-цер- викальная недостаточность).

не вводили подкожно 0,5 мл 0,1% раствора адреналина и через 4—5 минут производили четвертый по счету рентгеновский снимок. При сужении истмуса после ад- реналино-прогестероновой пробы мы считали, что истми- ко-цервикальная недостаточность была обусловлена нейро-эндокринными нарушениями. Отсутствие сужения свидетельствовало об органической истмико-цервикаль- ной недостаточности. За время всей пробы женщина по- лучила дозу излучения не более 2 р, что практически не отражается на функции яичников. У большинства женщин, страдавших привычным выкидышем в ранние сроки беременности, нами была обнаружена так назы- ваемая функциональная истмико-цервикальная недо- статочность; при поздних выкидышах она встречалась реже.

На рис. 2 и 3 представлены гистеросальпингограммы больной Р. до и после проведения адреналино-проге- стероновой пробы. Как видно на рисунках, истмус после пробы сузился, что свидетельствует о наличии функцио- нальных нарушений.

После проведения гистеросальпингографии целесообразно уточнить эндокринологический статус женщины, при этом в первую очередь изучают функцию яичников и состояние эндометрия. Эндокринную функцию яичников исследуют с помощью тестов функциональной диагностики: изучения базальной (ректальной) температуры, симптома «зрачка», кольпоцитологии, а также экскреции прегнандиола и биопсии эндометрия.

Нами были обследованы в динамике 162 женщины вне беременности, страдавшие привычным выкидышем в ранние сроки. У всех больных предварительно с помощью гистеросальпингографии были исключены внутриматочные сращения и пороки развития матки. Исследование функции яичников проводилось в динамике в течение 2—3 менструальных циклов. Кольпоцитологическое исследование и изучение симптома «зрачка» проводилось на 8—10—12—14—16—20—24-й дни менструального цикла. Использовалась полихромная окраска мазков по методу Докумова с последующим подсчетом кариопикнотического индекса (КПИ) и ацидофильного индекса (АИ). У части женщин определяли экскрецию прегнандиола (на 5-й день после подъема базальной температуры) и делали биопсию эндометрия (на 7—8-й день после подъема базальной температуры).

В результате проведенного исследования у 142 женщин (87,6%) была выявлена гипофункция яичников, характеризующаяся недостаточностью первой и второй или только второй фазы цикла (табл. 3).

Как видно из табл. 3, средняя величина КПИ у женщин с гипофункцией яичников при исследовании в разных фазах менструального цикла была значительно ниже, чем у женщин с нормальной функцией яичников. Продолжительность подъема базальной температуры у женщин с гипофункцией яичников составила $10,06 \pm 0,8$ дня (у женщин с нормальной функцией яичников — $12,5 \pm 0,4$ дня). Разница между показателями базальной температуры во второй и первой фазах менструального цикла составила $0,28 \pm 0,07^\circ$ (у женщин с нормальной функцией яичников — $0,4 \pm 0,06^\circ$).

Следующим этапом исследования небеременных женщин, страдавших привычным выкидышем, является биопсия эндометрия. С помощью этого метода исследования возможно не только уточнить функциональное состояние яичников, но и выявить изменения в самом

Таблица 3

Функциональное состояние яичников у женщин, страдающих привычным выкидышем

Тесты функциональной диагностики	Кариопикнотический индекс			Экскреция пргнандиола (мг/сутки)	Базальная температура
	I фаза менструаль- ного цикла	период овуляции	II фаза менструаль- ного цикла		продолжительность подъема (дни)
					разница температуры (градусы)
Гипофункция яичников	$26,37 \pm 8,6$	$46,32 \pm 12,4$	$27,6 \pm 10,1$	$2,34 \pm 0,6$	$\frac{10,06 \pm 0,8}{0,28 \pm 0,07}$
	$P < 0,01$	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$
Нормальная функция яичников	$35 \pm 7,0$	$71 \pm 5,1$	$38,9 \pm 13,8$	$3,48 \pm 0,58$	$\frac{12,5 \pm 0,4}{0,4 \pm 0,06}$

эндометрии, играющие существенную роль в патогенезе привычного аборта. Нами совместно с Л. Г. Вишневской было произведено гистологическое и гистохимическое исследование эндометрия у 55 женщин, страдавших ранее привычными выкидышами. В первую очередь были обследованы женщины, у которых эндокринные нарушения были нерезко выражены или отсутствовали и причины выкидыша были неизвестны (у этих больных с помощью гистеросальпингографии были предварительно исключены пороки развития матки; менструальная функция у всех женщин была без нарушений).

У всех обследуемых больных эндометрий был в стадии секреции, но лишь у 10 женщин он был без отклонений от нормы. У 16 из 55 обследуемых эндометрий был с признаками очаговой нерезко выраженной морфологической и функциональной неполноценности: отсутствовала содружественная секреторная реакция желез и стромы, компактный слой был слабо выражен, отмечалось недоразвитие спиральных артерий. В железах с недостаточно выраженной секреторной реакцией было нарушено гликогенообразование, отмечалось снижение кислых мукополисахаридов и повышенное содержание РНК в железистом эпителии. У 18 из 55 обследованных отмечалась выраженная морфологическая и функциональная неполноценность эндометрия. Функциональный слой эндометрия был неравномерной толщины, отличался дезорганизацией и неправильной формой желез, наличием очагового фиброза стромы; спиральные артерии отсутствовали или были единичными. Отмечалось нарушение гликогенообразования и значительное снижение или отсутствие кислых мукополисахаридов и повышенное по сравнению с контролем содержание РНК. У 11 из 55 женщин эндометрий имел своеобразные особенности. Соскоб у таких женщин был небольшой или скудный, состоял из крови, обрывков фиброзной ткани, местами покрытых кубическим эпителием, обрывков поверхностного эпителия с небольшим количеством стромы без желез, а также небольших кусочков эндометрия с единичными железами.

Толщина функционального слоя не превышала 1—2 мм, при этом те немногочисленные железы, которые имелись в эндометрии, давали выраженную секреторную реакцию без особых изменений в содержании гликогена, кислых мукополисахаридов и РНК.

Таким образом, у 45 из 55 женщин с сохранным менструальным циклом были выявлены различные морфологические и функциональные изменения эндометрия.

У большинства женщин возникновение указанных изменений можно, по-видимому, объяснить повреждением эндометрия, в частности его рецепторного аппарата, возникшим при искусственном прерывании беременности и повторном выскабливании по поводу последующих самопроизвольных выкидышей. Нельзя исключить, и влияние эндометрита, который нередко возникает после аборта. У некоторых женщин основной причиной неполноценности состояния эндометрия была гипофункция яичников.

Таким образом, при изучении эндометрия можно получить важные данные о причинах привычного выкидыша.

Изменения эндометрия неблагоприятно отражаются на процессе имплантации. Известно, что оплодотворенная яйцеклетка в период имплантации особенно чувствительна к нарушениям секреторных и ферментативных процессов в эндометрии.

В наших совместных исследованиях с Л. Г. Вишневской и В. И. Бычковым (1966) было проведено сопоставление изменений в эндометрии и в хорионе у одних и тех же женщин. Изучение ткани хориона при привычных выкидышах показало, что величина и форма ворсинок были подвержены значительно большим изменениям, чем при нормальной беременности тех же сроков. Отмечено уменьшение длины ворсин, уплотнение их стромы, дистрофия покровного эпителия, а нередко некроз ворсин. Патологические изменения были обнаружены при привычных выкидышах и в децидуальной оболочке (нарушения кровообращения, дистрофия, очаговые некрозы).

Выявленные изменения свидетельствуют о функциональной неполноценности хориона при привычном выкидыше.

Таким образом, патогенез привычных выкидышей сравнительно часто бывает обусловлен патологическими изменениями хориона вследствие патологии эндометрия.

Изучение функции *щитовидной железы* является одним из важных этапов исследования женщин, страдающих привычным выкидышем. Как известно, выраженные нарушения функции щитовидной железы являются

причиней снижения эндокринной и генеративной функции яичников. Выраженные нарушения менструального цикла (вплоть до развития аменореи), бесплодие, самопроизвольные выкидыши у женщин, страдающих как гипо-, так и тиреотоксикозом, описали Föllmer (1952), Benson и Dailey (1955), Holt и соавторы (1961). Что касается привычного аборта, то убедительные данные по этому вопросу отсутствуют.

Для уточнения функционального состояния щитовидной железы нами (И. С. Розовский, В. Г. Спесивцева, 1967) было обследовано 65 женщин, страдавших привычным выкидышем в ранние сроки беременности. Прежде всего обследовались женщины, у которых по клиническим данным можно было предположить нарушение функции щитовидной железы. У обследуемых определяли поглощение щитовидной железой радиоактивного йода (I^{131}), содержание холестерина в крови, а также изучали основной обмен. Данные исследования представлены в табл. 4.

Таблица 4

Поглощение I^{131} щитовидной железой, показатели основного обмена и содержание холестерина у женщин с привычным выкидышем

Поглощение I^{131}	Число обследованных	Время обследования		Основной обмен	Холестерин крови (мг%)
		2 часа, $M \pm \sigma$	24 часа, $M \pm \sigma$		
Нормальное	37	$13,6 \pm 3,9$ $P < 0,001$	$32,8 \pm 8,4$ $P < 0,001$	$10,8 \pm 3,3$ $P < 0,001$	$221,6 \pm 36,4$ $P < 0,001$
Повышенное	10	$36,3 \pm 24,2$ $P < 0,001$	$63,3 \pm 15$ $P < 0,001$	$19,4 \pm 6,5$ $P < 0,001$	$189,4 \pm 10,5$ $P < 0,001$
Пониженное	18	$8 \pm 2,1$ $P < 0,001$	$11,26 \pm 4,0$ $P < 0,001$	$8 \pm 4,3$ $P < 0,05$	$219,9 \pm 6,27$ $P < 0,001$

Как видно из табл. 4, у женщин с нормальным поглощением щитовидной железой I^{131} основной обмен и содержание холестерина крови были в пределах нормы. У 33 женщин (из 37 обследованных) с нормальными показателями поглощения I^{131} клинических признаков нарушения функции щитовидной железы выявлено не было.

Из 10 женщин с повышенным поглощением I^{131} клинические проявления тиреотоксикоза имелись у шести.

Они характеризовались тахикардией, потливостью, повышенной нервной возбудимостью, снижением веса, тремором кистей рук. Все женщины с повышенным поглощением щитовидной железой I^{131} и клиническими проявлениями тиреотоксикоза до беременности получали седативную терапию (беллоид, белласпон, резерпин). Проводимая терапия дала положительные результаты. У 4 женщин этой группы через некоторое время после лечения вновь было проведено обследование щитовидной железы с I^{131} . Было отмечено снижение поглощения радиоактивного йода: соответственно $17,5 \pm 5,1$ ($P < 0,01$) в первые 2 часа (ранее было 36,3%) и $41 \pm 10,3$ ($P < 0,01$) через 24 часа (ранее было 63,3%).

У 9 из 10 женщин с повышенным поглощением щитовидной железой I^{131} в дальнейшем возникла беременность, которая закончилась нормальными родами у 6 (у 3 больных произошел самопроизвольный выкидыш). Лишь у 2 женщин с наступлением беременности наблюдалось усиление проявлений тиреотоксикоза. Обеим этим женщинам во время беременности проводили терапию дийодтирозином, на фоне которой их состояние значительно улучшилось.

Таким образом, у больных с проявлениями тиреотоксикоза клинического ухудшения состояния во время беременности, как правило, не наблюдалось.

В следующую группу были включены 18 женщин, у которых по данным поглощения щитовидной железой I^{131} отмечался гипотиреоз. У 5 женщин этой группы сахарная кривая была уплощена. Значительного повышения содержания холестерина, характерного для выраженного гипотиреоза, отмечено не было. Слабо выраженные клинические проявления гипотиреоза наблюдались у 7 больных. Они характеризовались небольшим замедлением частоты пульса, ломкостью ногтей, некоторым увеличением веса тела; у 2 женщин был узловой зоб, подтвержденный данными скеннирования. У остальных 11 женщин по клиническим данным функция щитовидной железы не была нарушена.

При гипотиреозе больные наряду с лечением, направленным на нормализацию функции яичников, получали также тиреоидин по 0,1 г в течение 10 дней с 10-дневными перерывами (курс лечения продолжался до 3 месяцев), аскорбиновую кислоту по 0,35 г 3 раза в день, диету, богатую белками. У большинства больных насту-

пило улучшение самочувствия, кожа становилась мягче, улучшалась работоспособность. Однако после прекращения лечения у 3 женщин по данным повторного исследования функции щитовидной железы с I^{131} увеличения поглощения йода щитовидной железой не отмечалось. Из 18 обследованных женщин этой группы у 17 в дальнейшем возникла беременность, которая у 15 закончилась родами (все дети развиваются нормально).

Следовательно, клинические проявления нарушения функции щитовидной железы встречались реже, чем это было установлено с помощью I^{131} . Следует отметить, что при обследовании женщин во время беременности клинические проявления нарушений функции щитовидной железы встречались реже, чем вне беременности. Можно полагать, что нарушение функции щитовидной железы как причина повторного аборта не играет существенной роли.

Большое значение в изучении генеза привычных абортов имеет исследование *функции коры надпочечников*. Функциональное состояние коры надпочечников изучали с помощью клинических данных, а также путем определения экскреции 17-кетостероидов (17-КС), дегидроэпиандростерона (ДГА), прегнандиола и прегнантриола. Повышенная экскреция этих стероидов свидетельствует о нарушении функции коры надпочечников. Однако в ряде случаев нарушение метаболизма гормонов коры надпочечников можно установить только после применения соответствующих функциональных проб (с дексаметазоном и АКТГ).

Как известно, проба с дексаметазоном (как и преднизолоновая проба) рассчитана на подавление адренокортикотропной активности гипофиза. Однако проба с дексаметазоном, как это показали наши исследования, более чувствительна, чем проба с преднизолоном. Е. Тетер (1968) считает, что дексаметазон сильнее блокирует выделение АКТГ, чем преднизолон. Отмечено, что под влиянием дексаметазона снижается чувствительность коры надпочечников к АКТГ.

Bush и Mahesh (1959) подчеркивают, что нарушения процессов метаболизма стероидов могут протекать скрыто, пока стрессовые ситуации не выявят имеющие нарушения. По-видимому, изменение гормональных соотношений во время беременности (в частности, увеличение продукции АКТГ) способствует выявлению гипер-

андрогенемии. Поэтому в тех случаях, когда экскреция 17-КС не была повышенной и резко возростала при пробе с АКТГ, можно предполагать о состоянии гиперандрогенемии, которая могла впервые выявляться во время беременности.

У большинства больных (71%) клинические проявления нарушения функции коры надпочечников характеризовались умеренным гипертрихозом. Дисфункция коры надпочечников проявлялась в снижении артериального давления и уплощении гликемической кривой. Содержание электролитов крови было в пределах нормы.

При привычном выкидыше наиболее часто встречались стертые формы нарушения функции коры надпочечников, которые обычно усиливались во время беременности и нередко приводили к ее прерыванию. Jayle и соавторы (1958) такую форму патологии надпочечников называют мягкой формой адено-генитального синдрома или поздней формой гиперплазии коры надпочечников. Jaoude и соавторы (1957) отмечают, что при такой форме адено-генитального синдрома экскреция 17-КС повышается незначительно, вирилизация выражена слабо, увеличения клитора и роста волос на лице обычно не наблюдается. С. Н. Хейфец (1966, 1967) у 7 из 21 женщины с бесплодием, связанным с дисфункцией коры надпочечников, вообще не наблюдал проявлений вирилизации. Диагностика таких невыраженных форм нарушений функции коры надпочечников затруднительна. Поэтому большое значение приобретают лабораторные методы исследования. У большинства обследуемых нами больных было обнаружено умеренное повышение экскреции 17-КС, ДГА, а также гормонов прегнанового ряда. Экскреция 17-ОКС чаще была в пределах нормы.

Экскреция андрогенов и гормонов прегнанового ряда была умеренно повышена у 42 из 58 женщин с привычным выкидышем, связанным с нарушением функции коры. Так, экскреция 17-КС составила $14,7 \pm 4,1$ мг/24 часа, ДГА — $1,85 \pm 1,4$ мг/24 часа¹. Экскреция 17-ОКС была в пределах нормы ($3,8 \pm 1$ мг/24 часа). Однако при применении пробы с АКТГ у большинства

¹ По нашим совместно с В. Г. Орловой (1968) данным, у здоровых женщин (контрольная группа) экскреция 17-КС составляла $9,1 \pm 0,89$ мг/24 часа, а экскреция ДГА — $0,54 \pm 0,043$ мг/24 часа.

больных была установлена глюкокортикоидная недостаточность. У 16 женщин изменений в экскреции исследуемых стероидов выявлено не было. Нарушения в метаболизме гормонов коры надпочечников были выявлены только после применения функциональных проб. Применение функциональных проб у женщин с умеренно повышенной экскрецией андрогенов позволило уточнить характер гиперандрогемии (надпочечниковый или яичниковый), а также выявить глюкокортикоидную недостаточность в тех случаях, когда экскреция 17-ОКС была не нарушена.

Проба с дексаметазоном проводилась нами в модификации, предложенной Lidlle (1960). Эта проба дает достаточно точные результаты и удобна в связи с ее непродолжительностью. После сбора суточной мочи для фонового исследования (до пробы) женщина в течение 2 суток получала по 0,5 мг дексаметазона 4 раза в сутки (по 2 мг препарата в день). На 2-й день проведения пробы собирали суточную мочу. Таким образом, вся проба продолжалась 3 суток. Учитывая, что у женщин с привычным выкидышем менструальный цикл, как правило, бывает двухфазным и экскреция прегнандиола существенно изменяется в разные фазы его, пробу с дексаметазоном следует применять в середине первой фазы, т. е. с 5—7-го дня менструального цикла, когда выявляется только надпочечниковая секреция прогестерона.

При проведении дексаметазоновой пробы изучали экскрецию прегнандиола, прегнантриола (важнейших предшественников кортизола, образующихся в избыточном количестве при недостаточности как 21-, так и 11-бета-гидроксилазы) и ДГА, значительное увеличение которого возможно при недостаточности 3-бета-ол-дегидрогеназы (Л. Соффер и др., 1966).

Дексаметазоновая проба с изучением изменения экскреции гормонов прегнанового ряда была проведена у 33 женщин.

Полученные данные представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, при положительной пробе с дексаметазоном экскреция прегнандиола снижалась в 2,4 раза, а прегнантриола — в 5,3 раза. У всех этих женщин и по другим данным было установлено нарушение функции коры надпочечников. При отрицательной пробе наблюдалось нарушение функции яичников (в основном гиперандрогемия яичникового генеза).

**Экскреция прегнандиола и прегнантриола при пробе
с дексаметазоном**

Результаты пробы	Положительная		Отрицательная	
	прегнандиол (18 больных) в мг	прегнантриол (8 больных) в мг	прегнандиол (10 больных) в мг	прегнантриол (10 больных) в мг
Экскреция метаболитов гормонов над- почечников				
Экскреция до проведения пробы	$3,25 \pm 0,9$ $P < 0,001$	$1,29 \pm 0,91$ $P < 0,001$	$2,2 \pm 1,1$ $P < 0,001$	$0,82 \pm 0,3$ $P < 0,001$
Экскреция после проведения пробы	$1,35 \pm 0,4$ $P < 0,001$	$0,24 \pm 0,16$ $P < 0,01$	$2,15 \pm 0,9$ $P < 0,001$	$0,46 \pm 0,25$ $P < 0,001$
Снижение экс- креции	В 2,4 раза	В 5,3 раза	—	В 1,8 раза

При нарушении функции коры надпочечников наряду с увеличением экскреции прегнандиола обычно наблюдалось повышение экскреции 17-КС или ДГА.

Убедительные данные, позволяющие судить об источнике гиперандрогенемии, дает проба с дексаметазоном при изучении изменения экскреции 17-КС и ДГА.

При положительной пробе с дексаметазоном наблюдается резкое снижение экскреции ДГА (в 11 раз!). Значительно снижается и процентное содержание ДГА по отношению к сумме 17-КС. Из 22 женщин с положительной дексаметазоновой пробой только у одной были признаки преимущественного нарушения функции яичников, а не надпочечников, в то время как из 11 женщин с отрицательной дексаметазоновой пробой только у одной была выявлена дисфункция коры надпочечников, характеризующаяся нарушением экскреции гормонов прегнинового ряда. У остальных больных имелась гиперандрогенемия преимущественно яичникового генеза.

Проба с АКТГ была проведена нами у женщин с нормальной или несколько повышенной экскрецией 17-КС.

После определения исходного содержания стероидных гормонов в суточной моче в течение 3 дней больным вводили по 40 единиц АКТГ-цинк-фосфата. В течение всех 3 суток производили исследование содержания стероидов в моче. Положительная проба в отношении экскреции 17-КС и ДГА, свидетельствующая о нарушении функции коры надпочечников, характеризовалась резким увеличением экскреции андрогенов. Проба с АКТГ была более выражена на 2-е сутки после начала введения препарата. Увеличение экскреции 17-КС на 50% (в 1,5 раза) по сравнению с исходными данными, а ДГА и 17-ОКС — на 70—100% (в 2 раза) мы считали нормальной ответной реакцией, не указывающей на нарушение функции коры надпочечников. Е. В. Флейшман (1967) приводит приблизительно такие же показатели, характерные для нормальной ответной реакции со стороны коры надпочечников при введении АКТГ.

Положительная проба с АКТГ характеризовалась патологически высоким увеличением экскреции андрогенов в ответ на введение этого препарата. Исследования производились на 1-й, 2-й и 3-й день после введения АКТГ. Максимальный подъем экскреции стероидов отмечался на 2-й день после пробы. Из 10 обследованных женщин, у которых наблюдалось одновременно резкое увеличение экскреции 17-кетостероидов и ДГА, у 8 с помощью других методов исследования было также установлено нарушение функции коры надпочечников.

Известный интерес для дифференциальной диагностики представила также проба с АКТГ и изучение изменений экскреции суммы 17-ОКС. Нормальная ответная реакция надпочечников характеризуется увеличением экскреции 17-ОКС приблизительно в 2 раза в первые сутки после начала введения препарата; в дальнейшем экскреция 17-ОКС постепенно снижается. При нарушении функции коры надпочечников ответная реакция на введение АКТГ была выражена незначительно или же имела парадоксальный характер: отмечалось не повышение, а снижение экскреции 17-ОКС.

Что касается изменения экскреции гормонов прегнинового ряда при пробе с АКТГ, то полученные данные были менее убедительны, чем при пробе с дексаметазоном.

Таким образом, при пробе с АКТГ недостаточность ферментных систем коры надпочечников (и прежде все-

го 21-гидроксилазы) становилась более выраженной. При этом экскреция 17-КС значительно увеличивалась, в то время как повышение экскреции 17-ОКС было выражено слабо. При нормальной функции коры надпочечников экскреция 17-ОКС увеличивается значительно больше, чем 17-КС. Следовательно, проведение описываемых функциональных проб при стертых формах нарушения функции коры надпочечников представляет определенный интерес.

Наши наблюдения показывают, что с каждым последующим самопроизвольным выкидышем нарушения функции коры надпочечников становятся более выраженными (усиливается гипертрихоз, прогрессируют нарушения менструальной функции, чаще наступает бесплодие).

Из 162 обследованных нами вне беременности женщин у 13 (8%) можно было предположить наличие гиперандрогенемии преимущественно яичникового генеза. У всех этих женщин был нарушен менструальный цикл (чаще по типу гипоменструального синдрома) и имелись явления вирилизации (гипертрихоз, акне). Ожирение наблюдалось у 4 больных. У 5 (из 7 обследованных) с помощью пневмопельвиографии были обнаружены увеличенные яичники. Применение функциональных проб с дексаметазоном и АКТГ убедительно свидетельствовало о превалировании гиперандрогенемии яичникового генеза.

Таким образом, среди причин привычного выкидыша большая роль принадлежит нарушениям функции коры надпочечников. Реже наблюдается гиперандрогенемия преимущественно яичникового генеза. Наиболее частой причиной самопроизвольных абортс является гиподисфункция яичников. Гиподисфункции яичников нередко сопутствуют изменения в эндометрии, а также проявления генитального инфантилизма. При наличии стойких нарушений функции яичников и надпочечников рекомендуется проведение рентгенологических исследований (определение размеров и других особенностей турецкого седла, пневмопельвиография и др.).

Известно, что у женщин, имевших привычные выкидыши, часто возникают изменения функций нервной системы. Поэтому при выяснении причин и патогенетических факторов невынашивания необходимо тщательное изучение эмоционально-психической сферы больной, по-

казателей вегетативной нервной системы, рефлекторных реакций и т. д. В ряде случаев показано применение электроэнцефалографии (ЭЭГ).

Проведенные нами исследования показали, что у половины обследованных женщин с эндокринными нарушениями наблюдались изменения в виде дизритмичной ЭЭГ, снижения электрической активности мозга, а также медленной генерализованной активности. Отмеченные изменения могут свидетельствовать о заинтересованности диэнцефальных структур мозга, хотя клинические проявления диэнцефальной патологии у обследованных нами больных встречались редко (10,5%) и были нерезко выражены. Они характеризовались, помимо эндокринных нарушений, вегетативно-сосудистыми расстройствами (приливы, периодические повышения артериального давления, головные боли, быстрая утомляемость) и обменными нарушениями (ожирение).

Таким образом, описанная система обследования женщин позволяет выявить основные причины и патогенетические факторы невынашивания беременности и провести затем необходимое лечение еще до наступления беременности.

Глава III

СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ, ИМЕВШИХ ПРИВЫЧНЫЙ ВЫКИДЫШ

В предыдущей главе были рассмотрены основные клинико-лабораторные методы исследования, применяемые при обследовании небеременных женщин, страдавших привычным выкидышем. Во время беременности исследование женщин проводится по общепринятой системе (см. выше). Однако во время беременности некоторые методы исследования противопоказаны (гистерография, пневмопельвеография, исследование функции щитовидной железы с I^{131} и др.) или нежелательны (пробы с АКТГ и др.).

Наибольшее диагностическое значение во время беременности имеет определение содержания гормонов, а также кольпоцитологические исследования. Важность указанных методов исследования определяется прежде всего тем, что прерывание беременности (особенно повторное) чаще всего связано с нарушением синтеза и метаболизма гормонов. Нередко изменения экскреции гормонов или их метаболитов появляются раньше клинических симптомов самопроизвольного аборта. Все женщины обследуются также на наличие латентной инфекции (токсоплазмоз, листериоз, бруцеллез), а также иммунологически (выявление групповых антител и др.).

Во время беременности большое внимание следует обращать на болевой синдром (боли внизу живота, в пояснице, в подвздошных областях) и характер выделений из половых путей. Следует учитывать, что, помимо самопроизвольного аборта, кровянистые выделения из половых путей могут быть связаны с кровоточащими полипами шейки матки и другими заболеваниями.

Незначительные кровянистые выделения в сроки, соответствующие менструальным дням, не всегда свидетельствуют о начинающемся выкидыше. Причиной их

появления могут быть не угасшие в ранние сроки беременности циклические (волнообразные) изменения, в том числе повышение проницаемости капилляров в дни, соответствующие менструациям. Сочетание более схваткообразного характера с кровянистыми выделениями является, как известно, типичным признаком начавшегося выкидыша.

В процессе обследования необходимо принимать во внимание сроки появления более и кровянистых выделений из половых путей. Эти признаки прерывания беременности чаще всего появляются в так называемые критические периоды, т. е. в сроки, соответствующие менструации или периоду времени, когда ранее происходили выкидыши. По данным Н. К. Москвитиной (1967), в указанные сроки происходит повышение биоэлектрической активности матки. Л. А. Решетова (1955) отметила усиление изменений высшей нервной деятельности в критические сроки беременности. Можно предположить, что указанные изменения связаны с недостаточностью механизмов адаптации у женщин, страдающих невынашиванием. Известно, что именно в период беременности, когда должна существенно изменяться характерная для небеременной женщины ритмика всех жизненных процессов, в том числе и в половых органах, наиболее полно проявляется неполноценность функции гипоталамуса, деятельность которого играет существенную роль в реакции адаптации (Р. В. Гольдэкр, 1964; Г. Н. Кассиль, 1966). Среди обследуемых нами беременных женщин с эндокринными формами привычного выкидыша у 32% наблюдалось ухудшение общего состояния в дни, соответствующие менструации.

Начальные признаки угрозы прерывания беременности при истмико-цервикальной недостаточности бывают крайне слабо выражены. Прерывание беременности начинается без заметных болевых явлений и сукровичных выделений (см. подробнее в главе VI).

Следует отметить, что некоторые врачи отказываются от гинекологического исследования беременной в связи с симптомами угрожающего выкидыша. По нашему мнению, эта тактика недостаточно обоснована. С помощью гинекологического исследования врач может получить много ценных диагностических данных, в то же время отрицательные последствия осторожно произведенного влагалищного исследования очень сомнительны.

При гинекологическом исследовании обращается внимание на характер оволосения, развитие наружных половых органов (гипертрофия клитора, пигментация), уточняется состояние шейки матки. Для истмико-цервикальной недостаточности характерно значительное размягчение шейки, зияние наружного зева и прогрессирующее раскрытие цервикального канала. При начавшемся выкидыше легко определить нижний полюс плодного пузыря, вклинившийся в канал шейки матки. Гинекологический осмотр следует начинать с обследования влагалища и шейки матки с помощью зеркал, при этом исключается наличие кровоточащего полипа шейки матки, эндоцервицита, определяется симптом «зрачка», цвет шейки матки (цианоз), характер отделяемого из шейки и влагалища. Желательно уже при первом осмотре сразу взять мазки из влагалища для изучения характера микробной флоры и для производства кольпоцитологического исследования. При бимануальном исследовании уточняется консистенция матки (плотная, мягкая) и состояние ее придатков.

Прежде чем остановиться на диагностической ценности существующих лабораторных методов исследования при привычном выкидыше, целесообразно изложить основные эндокринные изменения, наблюдающиеся во время нормальной беременности.

Как известно, во время беременности происходят значительные физиологические изменения в эндокринной и вегетативной нервной системах. С 8—10 недель беременности начинает возрастать экскреция с мочой эстрогенов и прегнандиола. Вопрос о месте образования эстрогенов и прогестерона в ранние сроки беременности изучен недостаточно. Можно полагать, что в самые ранние сроки беременности стероидные гормоны образуются преимущественно в желтом теле, где ацетат путем сложных превращений переходит в прогестерон, а в дальнейшем и в эстрогены (Rice et al., 1964; Schmidt-Matthiesen, 1968). Mikhail и Allen (1967) обнаруживали увеличение содержания прогестерона в венах яичников с первых недель беременности. Поэтому снижение экскреции эстрогенов и прогестерона в ранние сроки беременности почти всегда свидетельствует о недостаточности функции яичников. По данным Philipp (1955), Zander (1963), трофобласт уже в ранние сроки беременности продуцирует гормоны. По нашим данным, после

искусственного аборта уже на следующий день происходит резкое снижение экскреции эстрогенов, что связано с удалением трофобласта. О большой роли трофобласта в ранние сроки беременности свидетельствуют исследования, показавшие возможность прогрессирования беременности после удаления желтого тела и даже яичников (В. Г. Бутомо, 1931; Г. Х. Хечиннов, 1940; Tulsy, Koff, 1957). Таким образом, можно считать, что трофобласт обладает способностью синтезировать эстрогены и прогестерон.

Синтез стероидных гормонов в желтом теле в ранние сроки беременности является весьма важным фактором, обеспечивающим нормальное развитие беременности. Это особенно важно в тех случаях, когда необходима повышенная продукция гормонов для нормального функционирования децидуальной оболочки (при инфантилизме, снижении рецепторной чувствительности эндометрия и пр.).

Взаимосвязь между эндокринной функцией яичников и хориона осуществляется в основном с помощью хорионического гонадотропина, который образуется в трофобласте. Гонадотропная функция гипофиза снижается или прекращается в ранние сроки беременности. Это связано с торможением гонадотропной функции гипоталамо-гипофизарной системы вследствие увеличения экскреции эстрогенов (по типу обратной связи). Возможность прогрессирования беременности у женщин после гипопизэктомии также доказывает существенную роль хорионического гонадотропина в стимуляции функции желтого тела.

Zander (1963) наблюдал повышение концентрации прогестерона в периферической крови и удлинение фазы желтого тела при внутривенном введении 5000 мг хориогонина.

Во втором триместре беременности эндокринная функция хориона (а позже плаценты) значительно усиливается. Плацента человека морфологически и функционально связана с плодом, она оказывает как анаболический, так и катаболический эффект, обладает секреторной и транспортной функциями. Гормоны, вырабатываемые плацентой, оказывают влияние на эндокринную систему матери, обеспечивая тем самым необходимые для ее организма во время беременности приспособительные механизмы. Эндокринная функция

плаценты связана также с некоторыми железами внутренней секреции плода. В надпочечниках плода образуются предшественники эстрогенов, из которых в плаценте образуется эстриол, имеющий большое значение для развития плода и нормального течения беременности (Diczfalusy, 1964; Grumbach, Kaplan, 1965; Ryan, 1965; Zander, 1965).

Прогестерон в плаценте образуется из холестерина, который превращается вначале в прегненолон. Биосинтез прегненолона осуществляется как в организме матери, так и в плаценте. Под влиянием 3-бета-ол-дегидрогеназы плаценты в ней синтезируется прогестерон, который и попадает в миометрий и далее в организм матери (Pearlman, 1954; Ryan, Smith, 1965; Zander, 1967, и др.). Во время беременности количество прогестерона в организме матери и плода увеличивается. Предполагают, что плод участвует в метаболизме прогестерона (Zander, 1961, 1963). В случае внутриутробной смерти плода, если плацента еще некоторое время функционирует, синтез прогестерона первоначально существенно не изменяется. Таким образом, роль плода в синтезе прогестерона не может считаться доказанной. Кора надпочечников матери также продуцирует прогестерон, но в сравнительно небольших количествах.

Во время беременности биосинтез и метаболизм эстрогенов изменяются. Brown (1957) рассчитал, что если бы метаболизм эстрогенов у беременной не изменялся, то не осуществлялось бы типичное для беременности резкое увеличение эстриола. Известно, что количество эстрона и эстрадиола во время беременности возрастает мало и поэтому без изменения метаболизма эстрогенов не было бы источника для образования эстриола. Путь образования эстрогенов через прогестерон и 17-гидроксипрогестерон, являющийся основным для биосинтеза их в яичниках, не имеет существенного значения для синтеза их в плаценте (Jaffe et al., 1965). Биосинтез эстрогенов в плаценте в основном осуществляется путем превращения прегненолона в 17-гидроксипрегненолон (а не в прогестерон) и далее в дегидроэпиандростерон (ДГА), который является основным предшественником эстрогенов. В дальнейшем ДГА с помощью энзимов 3-бета-ол-дегидрогеназы и дельта-4-5-изомеразы превращается в андростендион, а последний с помощью ароматизирующих энзимов — в эстрон или эстрадиол

(Rayn, 1959; Baggett et al., 1959, и др.). Дальнейшее превращение эстрадиола и эстрона в эстриол осуществляется с помощью ферментов, имеющих в достаточном количестве в плаценте (Тгоеп, 1961), печени плода (Engel et al., 1962) и в печени матери (Adlercreutz, 1962). Однако в плаценте имеется также большое количество энзимов, способных синтезировать эстриол непосредственно из С-19-стероидов (т. е. без предварительного превращения их в эстрон и эстрадиол). Считают, что около 90% эстриола образуется в плаценте именно таким путем (Baulieu, Dray, 1963; Bolte et al., 1964). По мнению Hammerstein, Nevenny-Stickel (1965), Harkness и Love (1966), в образовании эстрогенов существенную роль играет кора надпочечников матери, где и образуется ДГА. Плацента не может самостоятельно образовывать эстриол, так как в ней отсутствует необходимый для этого энзим 16-альфа-гидроксилаза, которая находится в достаточном количестве в коре надпочечников и печени плода (Engel et al., 1958).

Kirschner и соавторы (1966) изучали биосинтез эстриола в фетоплацентарной системе с помощью введения в середине беременности меченого тритием ДГА-сульфата и меченого эстрон-сульфата. Было установлено, что плод участвует в метаболизме эстриола через 16-гидроксилированные соединения, в то время как в материнском организме образование эстриола осуществляется через фенольные соединения. Большое участие плода в биосинтезе эстриола подтверждается также низкой экскрецией эстриола и снижением содержания ДГА в пуповинных артериях у беременных, родивших в дальнейшем анэнцефалов и гидроцефалов с атрофированными надпочечниками (Frandsen, Stakemann, 1964; Michie, 1966). Таким образом, основную роль в образовании предшественников эстриола играют надпочечники плода.

Эстрогены в плаценте находятся в основном в свободной форме, в то время как у плода преобладают связанные формы. Особенно это касается эстриола, что, по видимому, является защитной реакцией плода на чрезмерное биологическое действие гормонов, вырабатываемых плацентой. Можно предположить, что именно эстриол-сульфат необходим плоду для его правильного развития. Так, при введении в амнион эстриол сульфата

и эстрон-сульфата ткани плода поглощали эстриола в 10 раз больше, чем эстрона (Diczfalusy et al., 1963).

Таким образом, для биосинтеза эстриола необходимы активно действующие ферментные системы плаценты, плода и матери. Синтез прогестерона осуществляется за счет ферментных систем и предшественников, имеющих в самой плаценте. Это подтверждается, в частности, экспериментальными исследованиями Cassmer (1959). Было показано, что после пережатия сосудов пуповины резко снижается экскреция эстриола, в то время как экскреция прегнандиола существенно не изменяется.

Большую диагностическую ценность имеет определение экскреции прегнандиола во время беременности, так как по величине экскреции прегнандиола можно судить об образовании прогестерона в организме. Мы исследовали экскрецию прегнандиола по методу Клоппера у 16 здоровых беременных в динамике и у 60 женщин 1—2 раза в течение беременности. Результаты исследования представлены в табл. 6. Для сравнения приведены дан-

Таблица 6

Экскреция прегнандиола в разные сроки беременности

Сроки беременности (недели)	Экскреция прегнандиола (мг/24 часа)		
	И. С. Розовский и соавторы (1966)	Sheurman (1959)	Клоппер и соавторы (1963)
6	5,8±1,29	—	6,08
8		8,2±1,4	7,5±1,16
9	8,3±1,4	8,1±2,2	7,9±2,5
10		8,2±2,1	8,4±1,8
11	8,5±0,98	9,9±2,0	10±2,7
12		10,7±2,7	10,5±2,2
13—14	11±1,79	11,4±4,4	11,9±3,0
15—16	13,2±1,09	13,8±4,2	12,9±3,5
17—18	15,2±1,34	14,9±4,7	14,8±3,1
19—20	17,4±1,6	15,1±4,7	14,27±4,5
21—22	19,2±1,6	17,5±4,9	18,4±8,7
23—24	21,9±2,3	21,3±5,8	—
25—26	25,2±1,3	26,6±6,1	—
27—28	26,8±1,96	31,7±7,8	—
29—30	29,2±3,1	34,5±9,0	30,6±9,1
31—32	30,4±1,87	41,6±2,5	40,45
33—34	33±3,2	42,5±15,6	44,0
35—36	34,49±1,8	42,7±13,1	43,29
38—40	36,4±33	46,2±15,3	43,5±12,0

ные Klorperg и соавторов (1963) и Shearman (1959). Как следует из табл. 6, полученные нами показатели в сроки беременности до 30 недель совпадают с результатами других авторов. В более поздние сроки беременности мы установили более низкую экскрецию прегнандиола. В первом триместре беременности увеличение экскреции прегнандиола слабо выражено. Особенно резко возрастает экскреция в период от 18 до 30 недель беременности.

Большой интерес представляет изучение экскреции прегнандиола у женщин, страдающих привычным выкидышем. Большинство исследователей считают, что определение экскреции прегнандиола может быть использовано для контроля за развитием беременности и эффективностью терапии (В. А. Захарова, 1958; Beclere, 1960; Langmade et al., 1961, и др.). Jayle, Robey (1962) указывают на следующие возможные степени недостаточности прогестерона: абсолютную, когда экскреция прегнандиола снижена до 2 мг, тяжелую — до 4 мг и умеренную — до 6,5 мг. Абсолютная недостаточность свидетельствовала о гибели эмбриона, низкая секреция — о крайне неблагоприятных условиях внутриутробного развития. При снижении экскреции прегнандиола применение прогестерона уменьшает, но не устраняет полностью опасность выкидыша. Goldzieher и Benigno (1958) считают, что при низкой экскреции прегнандиола частота возникновения спонтанного аборта без применения гормонального лечения очень велика. Туррег и соавторы (1957) обследовали 136 больных с угрожающим выкидышем. Среди женщин, у которых была нормальная экскреция эстриола, прегнандиола и хорионического гонадотропина, беременность удалось сохранить у 68%, а среди беременных со снижением экскреции гормонов — лишь у 29%.

Machaughton, Greng (1965) большое значение придают степени превращения прогестерона в прегнандиол. Авторы исследовали метаболизм прогестерона, используя радиоактивный прогестерон, и установили, что если такое превращение находилось на низком уровне, то прогноз для сохранения беременности был неблагоприятен.

Jayle и Robey (1962) отмечают, что при угрожающем abortе часто одновременно снижается экскреция прегнандиола и хорионического гонадотропина. Однако не-

которые авторы считают, что в ранние сроки беременности определение экскреции прегнандиола не представляет диагностической и прогностической ценности (Р. С. Мирсагатова, 1954; Shearman, Garrett, 1963; Klopper, Machaughton, 1965, и др.). Эти и другие исследователи наблюдали прерывание беременности на фоне нормальной и повышенной экскреции прегнандиола.

Таким образом, в литературе нет единого мнения о диагностической ценности определения экскреции прегнандиола при привычном выкидыше. Наши данные позволяют считать определение экскреции прегнандиола при невынашивании беременности очень ценным методом исследования. С помощью этого метода (наряду с другими клиничко-лабораторными методами исследования) представляется возможным диагностировать одну из частых форм привычного выкидыша, основной причиной которого является нарушение функции коры надпочечников. Из 74 женщин, страдающих привычным выкидышем, связанным с нарушением функции коры надпочечников, у 58 экскреция прегнандиола была повышена уже в ранние сроки беременности; у большинства обследованных этой группы была также повышена и экскреция прегнантриола и 17-КС. При определении экскреции прегнандиола в другой группе женщин с привычным выкидышем, где прерывание беременности было связано с гипофункцией яичников (нередко на фоне инфантилизма), были получены совершенно другие данные. Так, из 122 женщин этой группы у 85 (69,7%) экскреция прегнандиола была снижена. Применение патогенетически обоснованного гормонального лечения способствовало нормализации гормональных соотношений.

Таким образом, определение экскреции прегнандиола имеет, по нашим данным, большое практическое значение и дает возможность наряду с другими клиничко-лабораторными методами исследования уточнить патогенез имеющихся нарушений и применить дифференцированную терапию (подробнее см. главу V).

Большое диагностическое значение имеет определение экскреции эстриола у женщин, страдающих привычным выкидышем.

Из данных литературы известно, что у беременных женщин эстриол, особенно во второй половине беременности, составляет 90% всей суммы экстрагируемых эст-

рогенов (Borth, 1961; Pigeaud et al., 1963; Schwerts, 1964; Taylor et al., 1965). Определение экскреции эстриола производилось нами совместно с В. Г. Орловой у 26 здоровых беременных женщин. Беременность у всех обследуемых протекала нормально и закончилась рождением живых детей весом 2800—4500 г (табл. 7). Как видно из таблицы, наши данные при сроках беременности до 18 недель совпадают с данными Клоппег и соавторов (1963), а после 28 недель — с показателями, приведенными Coyle и соавторами (1963). Начиная с 6—7 недель беременности наблюдается относительно медленное увеличение экскреции эстриола, а с 14—24 недель показатели экскреции возрастают особенно интенсивно. В конце беременности за сутки выделяется от 20 000 до 30 000 мкг эстриола. Следовательно, к концу беременности экскреция с мочой эстриола увеличивается в 200—500 раз.

Таблица 7

Экскреция эстриола в разные сроки беременности

Сроки беременности (недели)	Экскреция эстриола (мкг/24 часа)		
	И. С. Розовский и соавторы (1966)	Клоппег и соавторы (1963)	Coyle и соавторы (1963)
6	123 ± 26	50	—
9	194 ± 80	150 ± 79	—
11—12	338 ± 81	230 ± 225	—
13—14	968 ± 215	580 ± 249	—
15—16	1 300 ± 179	1 150 ± 425	—
17—18	2 200 ± 345	2 400 ± 775	—
19—20	3 450 ± 428	4 350 ± 1 339	—
21—22	4 540 ± 598	6 700 ± 2 265	—
23—24	5 980 ± 1 100	9 360 ± 2 221	—
25—26	7 250 ± 740	10 570 ± 3 228	—
27—28	7 300 ± 1 350	13 750 ± 2 100	10 500 ± 3 400
29—30	10 320 ± 1 420	14 670 ± 3 266	12 400 ± 2 800
31—32	11 440 ± 1 620	15 240 ± 3 604	12 700 ± 3 100
33—34	12 220 ± 1 200	18 120 ± 4 197	14 300 ± 3 800
35—36	16 200 ± 4 410	22 550 ± 3 040	16 200 ± 4 700
38—40	19 200 ± 6 070	31 330 ± 5 565	20 000 ± 5 100

Полученные данные служили контрольными при изучении особенностей экскреции эстриола у женщин, страдающих привычным выкидышем.

Robey и соавторы (1961), Г. Брембарович, Ф. Крживиньска (1964), Taylor и соавторы (1965), И. С. Розовский, В. Г. Орлова (1965), Л. Т. Волкова (1966),

Н. С. Эйбер (1967) и др. отмечают большую диагностическую ценность определения экскреции эстриола при привычных выкидышах. Однако, подчеркивая важность определения экскреции эстриола, авторы обычно основываются на исследованиях, применяемых во второй половине беременности. Подчеркивается, что при снижении экскреции эстриола в последнем триместре беременности до 3000—10 000 мкг/24 часа плоду угрожает опасность. По наблюдениям Вапергеа (1962), снижение экскреции эстриола ниже 2000 мкг свидетельствует о внутриутробной гибели плода.

Под нашим наблюдением находились 76 женщин, у которых при привычном выкидыше, связанном с гипофункцией яичников, в ранние сроки беременности (до лечения) исследовалась экскреция эстриола. У 47 из них она оказалась сниженной. В процессе лечения экскреция гормона нормализовалась (см. подробнее в главе V). При исследовании экскреции эстриола у 48 женщин с привычным выкидышем, связанным с нарушением функции коры надпочечников, экскреция эстриола у 37 была повышена и лишь у 4 — снижена. Повышение экскреции эстриола у женщин с явлениями угрожающего привычного выкидыша, связанного с нарушением функции коры надпочечников, по-видимому, следует связать с увеличением продукции в надпочечниках беременных этой группы основного предшественника эстриола — дегидроэпиандростерона. Таким образом, определение экскреции эстриола имеет диагностическую ценность уже в ранние сроки беременности. По показателям экскреции эстриола можно судить о характере эндокринных нарушений, лежащих в основе привычного выкидыша. Однако индивидуальные колебания экскреции эстриола более выражены, чем прегнандиола, поэтому мы придаем экскреции прегнандиола большее диагностическое значение в ранние сроки беременности.

Остановимся теперь на диагностической ценности определения экскреции *хорионического гонадотропина* при привычном выкидыше. Предварительно мы изучили изменение экскреции хорионического гонадотропина во время нормальной беременности по методу Wide (1962). Эритроциты и антисыворотка обрабатывались по методу, описанному Е. И. Котлярской и К. Г. Рогановой (1965). Определение хорионического гонадотропина производилось у 100 здоровых беременных женщин, из них

у 9 — в динамике (1 раз в неделю в течение всей беременности). У остальных исследования делали 1—2 раза в течение беременности. Для анализа брали утреннюю порцию мочи. Данные представлены в табл. 8.

Таблица 8

Экскреция хорионического гонадотропина (ХГ)
при нормальной беременности

Сроки беременности (недели)	5	6	8	9	10	11	12	13	15
Экскреция ХГ (в тыс. МЕ)	2,5± 0	10± 1,4	20± 0	66± 15	80± 0	75± 14	28,6 ±7,4	20± 4,0	15± 4,0

Продолжение

Сроки беременности (недели)	17	19	21—22	23—24	25—26	27—28	31—32	33—34	38—40
Экскреция ХГ (в тыс. МЕ)	11,4± 3,7	10± 0	10± 0	10± 1,8	10± 1,8	10± 2,1	14± 3,2	20± 0	10± 0

Как видно из таблицы, экскреция ХГ возрастает от 2500 МЕ/л (при 5-недельной беременности) до 80 000 МЕ/л (при беременности 10—11 недель). К 12—13 неделям беременности экскреция ХГ резко снижается и в дальнейшем существенно не изменяется. Полученные данные согласуются с наблюдениями Wide (1962).

Следовательно, диагностическая ценность этого метода особенно велика в первом триместре беременности, когда между 9 и 12 неделями беременности определяется «пик» в выделении ХГ.

Durlach (1957) подчеркивал, что определение содержания ХГ у женщин, страдающих привычным выкидышем, не нашла широкого распространения из-за сложности существующих методик. Однако с 1960 г., после разработки Wide и Gemzell методики иммунологического определения ХГ, представилось возможным быстро и точно определять содержание этого гормона в моче. По наблюдениям Wide (1962), из 33 женщин с угрожающим выкидышем и прервавшейся позднее беременностью у 31 экскреция ХГ была снижена и только у 2 находилась в пределах нормы.

О снижении экскреции ХГ при угрожающем выкидыше при беременности до 12—13 недель сообщили

Т. Т. Попова и соавторы (1968). Прерывание беременности при низкой экскреции ХГ наблюдали также Whittelan, Nova (1966), Chartier, Cambier (1967), Bell и соавторы (1967). Авторы отмечают большое прогностическое значение определения экскреции ХГ и считают, что с помощью этого теста можно уточнить первичные изменения в трофобласте или в эмбриобласте. Darunt и Loswit (1967) подчеркивают особую ценность определения экскреции ХГ для дифференциальной диагностики неполного выкидыша, неразвивающейся и эктопической беременности. При резком снижении экскреции ХГ (менее 1000 МЕ/л) авторы считают дальнейшую терапию бесперспективной. После 16 недель беременности диагностическая ценность этого показателя снижается. Таким образом, данные литературы свидетельствуют о диагностической ценности определения экскреции ХГ только в первые месяцы беременности. Вопрос о диагностическом значении повышения экскреции ХГ при привычном выкидыше почти не изучен. По нашим наблюдениям, повышение экскреции ХГ может иметь не меньшее диагностическое значение, чем его снижение. Однако снижение экскреции ХГ встречается при привычном выкидыше чаще. Так, при определении экскреции ХГ у 142 женщин, страдавших привычным выкидышем вследствие гипофункции яичников, у 60 (42,2%) наблюдалось снижение экскреции этого гормона. Определение экскреции ХГ у женщин с привычным выкидышем, связанным с нарушением функции коры надпочечников, выявило другие закономерности. Так, из 39 таких женщин у 23 экскреция ХГ была нормальной, а у 16 — повышенной.

Остановимся теперь на диагностической ценности *цитологического исследования* влагалищного отделяемого у беременных с привычным выкидышем.

Известно, что во время неосложненной беременности влагалищный эпителий состоит в основном из промежуточных, часто ладьевидной формы клеток и очень небольшого числа поверхностных ороговевающих клеток.

Hughes и соавторы (1963) при обследовании здоровых беременных женщин установили, что КПИ обычно не превышает 10%. Н. П. Мурда (1969) считает, что при беременности до 12 недель цитологическая картина вагинального мазка соответствует лютеиновой фазе менструального цикла и КПИ не превышает 15%. При бе-

ременности 13—16 недель отмечается увеличение числа ладьевидных клеток, встречаются отдельные парабазальные клетки (0—8%), КПИ составляет 3—9%. До 39 недель беременности КПИ остается обычно в пределах 5%.

Реакция влагалищного эпителия на действие эстрогенов у беременных и небеременных женщин неодинакова. Gaudefroy (1958) вводил беременным с КПИ менее 15% 2500 мкг этинил-эстрадиола в день и не отметил увеличения КПИ; если же плодное яйцо погибало, то ареактивность влагалищного эпителия к эстрогенам исчезала. Отсутствие повышения КПИ при введении больших доз эстрогенов во время неосложненной беременности отметили также Nyklicek (1958), Montalvo (1959), Zidowsky, Kazda (1960). Эти явления, по-видимому, объясняются физиологическим антагонизмом между эстрогенами и прогестероном при действии их на слизистую оболочку влагалища. При воздействии эстрогенов усиливается пролиферация эпителия, но одновременное увеличение количества прогестерона вызывает массивное отторжение наружных слоев эпителия. Отторжение эпителиальных клеток происходит до дифференцировки их в поверхностных слоях. В первом триместре беременности, когда гормональная функция плаценты выражена еще недостаточно, введение больших доз эстрогенов может вызывать некоторое повышение КПИ.

Основываясь на том, что при неразвивающейся беременности введение эстрогенов вызывает повышение КПИ, некоторые исследователи предлагают проводить «эстрогеновый» тест для диагностики этой формы патологии (Gaudefroy, 1958). Однако для выполнения этого теста необходимо вводить очень большие дозы эстрогенов (свыше 100—150 мг в день), что может оказать неблагоприятное действие не только на зародыш (если он не погиб), но и на организм беременной.

Изучение цитологической картины влагалищных мазков нашло применение для диагностики привычного выкидыша. При этой форме патологии беременных отмечается уменьшение числа ладьевидных клеток и увеличение количества поверхностных клеток эпителия, в результате чего повышается КПИ. Mac Rae (1965) отметил, что среди женщин с повышенным КПИ, не получавших гормонального лечения, беременность удалось сохранить лишь у половины. Swyer, Little (1965) со-

обшили, что при прогестероновой недостаточности и повышенном КПИ беременность без гормонального лечения сохранилась лишь у 13% женщин. Fayad, Joussef (1963) считают, что при угрожающем выкидыше гормональное лечение необходимо начинать, если КПИ превышает 10%. При КПИ выше 50% возможности сохранения беременности незначительны (Bhide et al., 1963).

По нашим данным, кольпоцитологическое исследование может иметь большую диагностическую ценность в тех случаях, когда привычный выкидыш происходит на фоне снижения прегнандиола при нормальной экскреции 17-КС. При изучении кольпоцитогаммы у 162 женщин, страдавших привычным выкидышем, связанным с гипофункцией яичников (экскреция прегнандиола была сниженной), повышение КПИ обнаружено у 100 беременных. На повышение КПИ при снижении экскреции прегнандиола указывают и другие исследователи. Так, по данным Langer и Hochstaedt (1959), при умеренном дефиците прогестерона КПИ повышается незначительно (до 20—30%); при более выраженной недостаточности этого гормона КПИ возрастает до 30—40%. Однако другие исследователи считают, что повышение КПИ прежде всего обусловлено снижением экскреции эстриола. Stamm и соавторы (1959) наблюдали при беременности 16 недель повышение КПИ в тех случаях, когда экскреция эстриола была на 45% ниже нормы. Аналогичные наблюдения сделаны В. П. Михедко (1965), Т. Д. Фердман (1965).

Проводя комплексное обследование женщин с привычным выкидышем, мы имели возможность сопоставить данные экскреции эстриола, прегнандиола и кольпоцитологического исследования. По нашим наблюдениям, к повышению КПИ может привести не только снижение экскреции прегнандиола, но и снижение экскреции эстриола и прегнандиола.

Таким образом, величина КПИ, по-видимому, зависит как от степени снижения содержания экскреции эстрогенов и прогестерона, так и от чувствительности рецепторных окончаний слизистой оболочки влагалища к гормональным воздействиям.

Как это было отмечено выше, среди эндокринных форм привычного выкидыша большой удельный вес (около 25%) занимают нарушения, связанные с дисфункцией коры надпочечников. В этих случаях прерывание бе-

ременности обычно происходит на фоне нормальной или повышенной экскреции прегнандиола при почти неизменном КПИ. Следует отметить, что, несмотря на повышенную экскрецию 17-КС, так называемые андрогенные клетки, внешне несколько напоминающие парабазальные, в вагинальных мазках обычно отсутствовали.

В наших исследованиях, кроме КПИ, мы определяли также ацидофильный (АИ) и базофильный (БИ) индексы. Однако мы не смогли отметить большей диагностической ценности определения АИ и БИ по сравнению с более простыми методами (определение КПИ).

Следует отметить, что цитологическое исследование не может заменить определения экскреции гормонов. Только гормональные исследования позволяют диагностировать состояние гиперпрогестеронизма и гиперандрогенемии, возникающее вследствие нарушения функции коры надпочечников. Цитогормональный анализ не всегда может характеризовать эндокринный статус также и в силу возможного изменения рецепторной чувствительности влагалищного эпителия под влиянием инфекции, травм, химических раздражителей и пр.

Необходимо также подчеркнуть, что в первом триместре беременности данные цитологического метода исследования особенно трудны для оценки. Rauscher (1967) подчеркивает, что в ранние сроки беременности возможно повышение АИ и КПИ в дни, соответствующие менструации и овуляции. Следует учитывать также, что кольпоцитогамму примерно у 15—30% обследуемых нельзя использовать с диагностической целью (трихомониаз, микозы).

Помимо кольпоцитологии, для оценки экскреции эстрогенов используют *феномен кристаллизации*. Ullery, Shabaheh (1957) отметили, что некоторое раскрытие наружного маточного зева и наличие прозрачной слизи в цервикальном канале с явлениями кристаллизации служат признаком угрозы выкидыша. Вместе с тем Mac Donald, Shearman (1959), Swyer, Little (1965), Rauscher (1967) считают, что феномен кристаллизации представляет недостаточно точный диагностический тест. Обычно положительный феномен кристаллизации появляется на фоне выраженной гиперэстрогенемии и почти полного прекращения продукции прогестерона. Rauscher (1967) отмечает, что из 102 женщин с высоким КПИ и АИ и положительной кристаллизацией лишь у 20 удалось со-

хранить беременность. Нами наблюдался феномен кристаллизации обычно в случаях резко выраженного снижения экскреции прегнандиола. По-видимому, феномен кристаллизации нужно учитывать в комплексе с результатами других методов исследования.

Большое диагностическое значение имеет измерение *базальной температуры*. Vuxton, Atkinson (1948) наблюдали повышение температуры тела в первые 3 месяца беременности и снижение ее на IV месяце. Авторы считают, что снижение температуры в более поздние сроки беременности связано с тем, что действие прогестерона подавляется более сильным термодепрессорным фактором, т. е. эстрогенами. Lauritzen (1957) отмечает, что повышение базальной температуры бывает выраженным в первые 4 месяца беременности. Дальнейшее снижение температуры автор связывает с увеличением образования АКТГ и глюкокортикоидов.

По мнению Hartemann (1959), снижение базальной температуры в первые 3 месяца беременности является сигналом для начала лечения угрожающего аборта.

Согласно нашим наблюдениям, измерение базальной температуры может быть одним из дополнительных методов исследования для суждения об угрозе прерывания беременности. Стойкое снижение базальной температуры ниже 37° в первом триместре беременности является неблагоприятным признаком. Однако отсутствие снижения базальной температуры еще не позволяет с уверенностью говорить о нормально развивающейся беременности. Так, из 14 женщин с неразвивающейся беременностью у 8 базальная температура снизилась до $36,8—36,7^{\circ}$ с момента, когда по данным экскреции эстриола и другим показателям можно было предположить прекращение развития беременности. У 6 женщин базальная температура оставалась еще некоторое время повышенной. Повышение температуры тела при неразвивающейся беременности можно объяснить тем, что в ряде случаев гибель плодного яйца происходит на фоне повышенной экскреции прегнандиола.

Таким образом, анализ данных о динамике экскреции важнейших для развития беременности гормонов показывает, что в первом триместре наиболее выраженные изменения наблюдаются в экскреции ХГ. В процессе развития беременности увеличение экскреции эстриола происходит значительно быстрее, чем прегнандиола.

Если экскреция прегнандиола с 13—14 и до 33—34 недель беременности увеличивается примерно в 3 раза, то в эти же сроки экскреция эстриола увеличивается в 12—13 раз. Изменяется также и соотношение между экскрецией эстриола и прегнандиола. В начале беременности выделение прегнандиола превышает экскрецию суммарных эстрогенов примерно в 10—20 раз, в конце беременности это отношение составляет 2:1 или 1:1.

Для уточнения диагностической ценности проводимых исследований представляет интерес их сопоставление. При привычном выкидыше, связанном с гипофункцией яичников, наиболее часто наблюдается снижение синтеза одновременно эстрогенов и прогестерона. КПИ у женщин со сниженной экскрецией эстриола и прегнандиола часто бывает повышен. Однако у $\frac{2}{3}$ женщин со сниженной экскрецией эстриола и прегнандиола КПИ остается неизменным. Можно полагать, что это связано с одновременным снижением продукции стероидных гормонов, при котором не изменяется гормональное влияние их на слизистую оболочку влагалища. Нельзя исключить также и изменение рецепторной чувствительности влагалища к гормональным воздействиям.

Наши исследования показали тесную взаимосвязь между экскрецией ХГ и прегнандиола. Так, из 19 женщин со сниженной экскрецией ХГ у 16 было одновременно понижено выделение прегнандиола, в то время как из 23 женщин с нормальной экскрецией ХГ снижение экскреции прегнандиола отмечалось только у 10. Полученные данные свидетельствуют о роли ХГ в образовании прогестерона (по-видимому, вследствие стимуляции фермента 3-бета-ол-дегидрогеназы, участвующего в биосинтезе этого гормона). Однако нормальная экскреция ХГ еще не указывает на достаточную продукцию эстрогенов и прогестерона. Так, у 38,4% женщин с нормальной экскрецией ХГ мы наблюдали снижение экскреции эстриола и прегнандиола. По-видимому, это было связано с недостаточной чувствительностью желтого тела или трофобласта к ХГ. Можно полагать, что в этих случаях имелся недостаток каких-то веществ, в присутствии которых обеспечивается воздействие ХГ на различные ферментные системы, обуславливающие биосинтез стероидных гормонов.

Что касается гормональных соотношений у женщин с привычным выкидышем, связанным с нарушением

функции коры надпочечников, то прерывание беременности проходило у них часто на фоне повышенной экскреции эстриола, прегнандиола и ХГ при отсутствии изменений на кольпоцитогамме.

Большой интерес представляет изучение особенностей экскреции 17-кетостероидов, дегидроэпиандростерона и прегнантриола во время нормальной беременности и при самопроизвольном аборте. Diczfalusy, Troep (1961) считают, что во время физиологически протекающей беременности продукция андрогенов не претерпевает существенных изменений.

В исследованиях Cassano, Toranino (1954), И. Н. Назарова, Л. Д. Бергельсон (1955), Н. С. Эйбера (1958), Steinbeck, Theile (1962), а также в наших наблюдениях (было показано, что в первом и втором триместрах беременности экскреция 17-КС не увеличивается. Martin, Mills (1958) отмечают, что экскреция 17-КС может несколько повышаться только в конце беременности за счет повышения концентрации метаболитов прогестерона. Как известно, данные о экскреции 17-КС, ДГА и прегнантриола наряду с клиническими данными позволяют судить о функциональном состоянии коры надпочечников. Результаты нагрузочных проб (проба с АКТГ, дексаметазоном) существенно дополняют эти данные. Сведения об изменении экскреции отмеченных стероидов во время беременности весьма ограничены. Нами (И. С. Розовский, В. Г. Орлова, 1968) у 16 здоровых беременных женщин определялась одновременно экскреция 17-КС, ДГА и прегнантриола. Экскреция 17-КС определялась по методу Бондера с модификацией цветной реакции по М. А. Креховой (1965), определение содержания ДГА производили по описанию Fotherby (1959). Содержание прегнантриола определяли по методу, предложенному Fotherby (1959), Harkness, Love (1966).

Принимая во внимание, что экскреция этих стероидов в отличие от экскреции ХГ, эстриола и прегнандиола мало изменяется во время беременности, мы приводим сведения об экскреции этих гормонов не по месяцам, а по триместрам беременности (табл. 9).

Как видно из табл. 9, экскреция 17-КС в течение беременности существенно не изменяется. Лишь в третьем триместре имеется некоторая тенденция к ее повышению. Экскреция ДГА изменяется примерно так же, как

**Экскреция 17-кетостероидов, дегидроэпиандростерона
и прегнантриола (мг/24 часа) при неосложненной беременности**

Сроки беременности	До 12 недель	13—25 недель	Свыше 25 недель
Название стероидов и число исследований			
17-КС ($M \pm \sigma$)	10,5±1,9	10,3±1,7	11,3±3,4
Число исследований	11	12	22
ДГА ($M \pm \sigma$)	0,59±0,32	0,78±0,42	0,7±0,28
Число исследований	11	12	16
Прегнантриол ($M \pm \sigma$)	0,64±0,17	0,95±0,19	1,46±0,28
Число исследований	8	13	15

17-КС. Что касается экскреции прегнантриола, то увеличение ее как во втором, так и в третьем триместре беременности является статистически достоверным. Так, по сравнению с первым триместром беременности экскреция прегнантриола в третьем триместре увеличивается более чем в 2 раза.

Полученные данные явились основанием для проведения соответствующих гормональных исследований при привычном выкидыше.

Bret и соавторы (1955), Gueguen (1961), Jayle, Robey (1962) отмечают, что гиперандрогения, проявляющаяся в повышении экскреции 17-КС (выше 13—15 мг/24 часа), может быть причиной самопроизвольного выкидыша. Однако наибольшее диагностическое значение имеет определение экскреции 17-КС в первом и начале второго триместра беременности. Повышение экскреции 17-КС в третьем триместре обычно осложнений не вызывает и специального лечения не требует.

Большого внимания заслуживают высказывания Jayle, Robey (1962), Стептоа (1963) о том, если у женщин не было в анамнезе самопроизвольных выкидышей и отсутствует угроза прерывания беременности, то повышенная экскреция 17-КС не может служить показанием к гормональному лечению. Однако при наличии привычного аборта, даже на фоне умеренного повышения экскреции 17-КС, показана терапия кортикоидами, при этом чем выше экскреция 17-КС и чем больше выражены клинические проявления вирилизации, тем

неблагоприятнее прогнозы в отношении сохранения беременности.

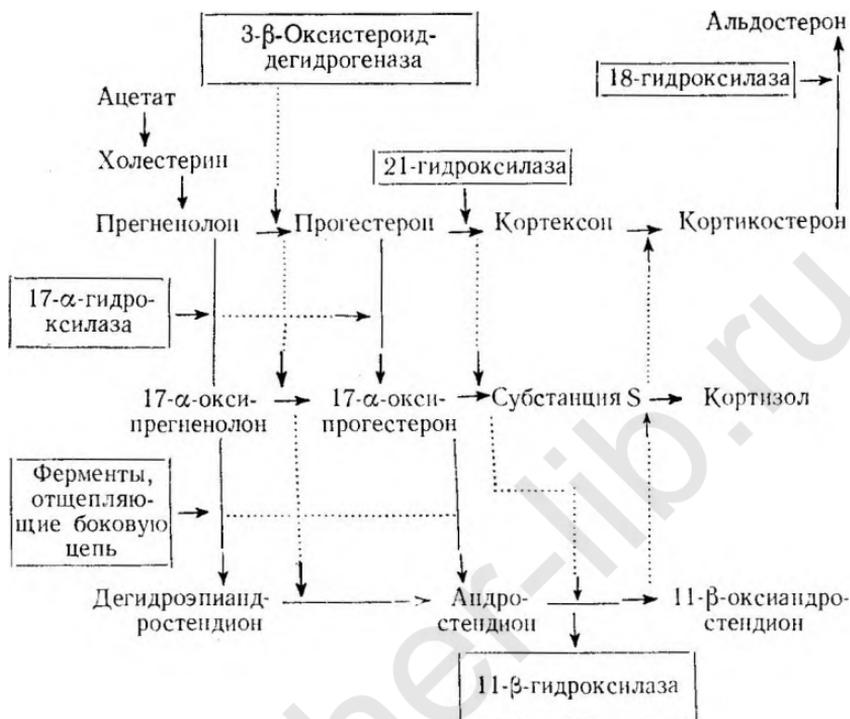
В литературе сведения о гормональных соотношениях у женщин с угрожающим и привычным выкидышем, обусловленным гиперандрогемией, ограничены. Savulescu, Calin (1961) отмечают, что у этих больных экскреция прегнандиола обычно не снижается. По данным Magnin и соавторов (1961), у больных с привычным абортom наряду с повышением выделения 17-КС наблюдается и увеличение экскреции прегнандиола. Авторы подчеркивают неясный генез выкидыша при гиперандрогемии и предполагают, что причина этой патологии обусловлена быстрым старением ворсин хориона.

Следовательно, диагностика гиперандрогемии имеет большое значение для выявления причин привычного аборта. При обследовании беременных, имевших привычные выкидыши преимущественно в ранние сроки беременности, нами было выявлено состояние гиперандрогемии и гиперпрогестеронизма надпочечникового генеза у 26,6% женщин. Вирилизация у большинства женщин была слабо выражена и обычно характеризовалась гипертрихозом (у 71% обследованных).

Большое диагностическое значение имеют лабораторные методы исследования. У большинства обследованных этой группы была повышена экскреция 17-КС, у 4,6% женщин нарушение функции надпочечников характеризовалось только повышением экскреции прегнандиола.

Снижение экскреции 17-КС и прегнандиола и сохранение беременности под влиянием лечения преднизолоном убедительно доказывают надпочечниковое происхождение этих стероидов. У обследуемых женщин наблюдалось также повышение экскреции ДГА и прегнантриола. Как известно, повышение экскреции ДГА свидетельствует о различных нарушениях метаболизма стероидных гормонов в коре надпочечников (реже в яичниках), чаще встречающихся при недостаточности 3-бета-ол-дегидрогеназы (табл. 10). Прегнантриол является основным метаболитом 17-альфа-гидроксипрогестерона. Как видно из табл. 10, составленной на основании данных Л. Соффера с соавторами (1966) и других современных данных о биосинтезе стероидов, накопление 17-альфа-гидроксипрогестерона (и, следовательно, повы-

Схема биосинтеза стероидных гормонов в коре надпочечников



шение экскреции прегнантриола) свидетельствует о недостаточности в коре надпочечников прежде всего 21-гидроксилазы. Таким образом, повышение экскреции ДГА и прегнантриола позволило установить нарушения функции коры надпочечников у обследованных нами больных.

Savulescu, Calin (1961) считают, что увеличение экскреции андрогенов иногда можно обнаружить еще до наступления беременности; чаще всего такие больные страдают бесплодием. В других случаях эндокринные нарушения впервые появляются в определенный период беременности. В связи с этим авторы предполагают, что это связано с повышенной стимуляцией коры надпочечников АКТГ. Наши наблюдения также подтверждают эту точку зрения. Действительно, у многих женщин при обследовании вне беременности повышения экскреции 17-КС не наблюдалось и впервые гормональные нарушения были выявлены в ранние сроки беременности.

При нарушении функции коры надпочечников также повышалась экскреция эстриола, что в ранние сроки беременности связано, по-видимому, с увеличением синтеза этого гормона в надпочечниках беременной женщины. В более поздние сроки беременности повышение экскреции эстриола можно объяснить увеличением в надпочечниках женщины биосинтеза ДГА — основного предшественника эстриола, образующегося в плаценте. Источником повышенной экскреции эстриола может быть прогестерон, который в надпочечниках плода превращается в ДГА-сульфат и далее в плаценте — в эстриол. Повышение экскреции 17-КС во время беременности обычно свидетельствует о нарушении функции коры надпочечников, реагирующих на некоторое (физиологическое) увеличение количества АКТГ повышенным синтезом андрогенов. В отдельных случаях гиперандрогения может быть, видимо, связана с резким усилением продукции АКТГ вследствие нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы.

Значительный интерес представляет изучение особенностей биоэлектрической активности мозга во время нормальной беременности и при угрожающем выкидыше. Известно, что уже с ранних сроков беременности существенно меняется соотношение гормонов, медиаторов и ферментных систем организма женщины. Естественно, что сохранение гомеостаза в этот период определяется состоянием регулирующих и регулируемых систем.

Одним из важнейших показателей, характеризующих изменение функционального состояния центральной нервной системы, является особенность электрической активности человеческого мозга. Большинство исследователей не обнаружили существенных отклонений в электрической активности мозга в первые месяцы беременности. Д. А. Фарбер (1958), И. П. Иванов и Д. А. Фарбер (1962) у женщин в первой половине беременности наблюдали на ЭЭГ хорошо выраженный альфа-ритм частотой 11—12 колебаний в секунду, а также отметили четкую реакцию усвоения ритма световых мельканий.

При исследовании функционального состояния *высшей нервной деятельности* у женщин с угрожающим и привычным выкидышем ряд исследователей выявили различные нарушения, свидетельствующие о преоблада-

ний тормозных процессов в центральной нервной системе (Л. Т. Волкова, 1957), снижение общего коркового тонуса, значительную инертность возбудительного и тормозного процессов (Ю. Ф. Змановский, В. Н. Шишкова, 1963).

По данным С. М. Рафалович (1958), при угрожающем выкидыше регистрируются быстрые бета-колебания; реакции на световой раздражитель отсутствовали. Автор делает вывод, что у этих больных преобладают процессы возбуждения в центральной нервной системе.

Gautray и соавторы (1961) изучали одновременно особенности биоэлектрической активности головного мозга и особенности экскреции гормонов у женщин, страдающих привычными выкидышами. Авторы считают, что первоначально наступают нарушения в центральной нервной системе, а затем возникают гормональные сдвиги.

Наши наблюдения (И. С. Розовский, Ю. Ф. Змановский, 1966) позволили выявить следующие особенности биоэлектрической активности головного мозга у женщин с привычным выкидышем. Из 46 женщин, обследованных в динамике (до и в процессе лечения), у 26 изменений на ЭЭГ не было. У 20 беременных, так же как и у небеременных женщин с привычным выкидышем, изменения ЭЭГ характеризовались следующими тремя вариантами: 1) замедленным альфа-ритмом; 2) билатеральными разрядами медленных и быстрых волн на фоне дизритмии, когда наблюдались билатеральные вспышки тета-волн, чаще в затылочных и лобных отведениях, билатеральные тета- и бета-волны в теменных отведениях; 3) снижением активности («плоская» ЭЭГ). При обследовании группы женщин в динамике наблюдались более выраженные изменения на ЭЭГ в сроки прерывания предыдущих беременностей. В эти периоды нарастали таламические влияния, усиливались вспышки билатеральной активности.

Интересные закономерности при электроэнцефалографических исследованиях, свидетельствующих о недостаточной перестройке нервных процессов в ранние сроки беременности у женщин с угрожающим выкидышем, выявила Л. А. Решетова (1955). Была изучена биоэлектрическая активность коры головного мозга в динамике с учетом менструальных дней и выявлены циклические изменения активности коры головного моз-

га. Так, у больных в период, соответствующий дням менструации, на ЭЭГ отсутствовал альфа-ритм во всех отведениях. Автор считает, что у женщин с привычным выкидышем недостаточно выражено подавление циклических изменений, характерных для менструального цикла.

Таким образом, резюмируя данную главу, необходимо отметить, что в генезе привычного выкидыша большой удельный вес занимают стертые формы эндокринных нарушений. Для их диагностики большое значение имеют эндокринологические методы исследования и применение нагрузочных проб. В ранние сроки беременности большое диагностическое значение имеют данные об экскреции ХГ, прегнандиола, 17-кетостероидов. При привычном выкидыше, связанном с гипофункцией яичников или функциональной недостаточностью эндометрия, беременность чаще всего прерывается в ранние сроки, экскреция прегнандиола, эстриола обычно снижена, часто бывает снижена и экскреция ХГ и повышен КПИ. Что касается экскреции 17-КС, ДГА, прегнантриола, то эти показатели, как правило, находятся в пределах нормы. Совершенно другие клинико-лабораторные данные были обнаружены у женщин, страдающих привычным выкидышем вследствие нарушения функции коры надпочечников. У этих больных часто наблюдаются явления вирилизации, обычно характеризующиеся гипертрихозом. Прерывание беременности у этих женщин обычно происходит в более поздние сроки беременности по сравнению с больными, страдающими гипофункцией яичников. Экскреция прегнандиола и прегнантриола у них, как правило, повышена; у большинства обследованных была повышена экскреция 17-КС и ДГА. Кроме того, у каждой третьей больной наблюдалось повышение экскреции ХГ.

Ценность эндокринологических исследований значительно повышается, если они производятся в динамике.

Глава IV

ЛЕЧЕНИЕ ВНЕ БЕРЕМЕННОСТИ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ

Важным принципом борьбы с привычным недонашиванием беременности является выяснение причины данной патологии и рациональное лечение женщины до наступления беременности. Вне беременности применяются все методы этиологической и патогенетической терапии, включая физиотерапевтические процедуры, лечение в условиях курортов (грязелечение, бальнеотерапия и др.), гормональную и лекарственную терапию. Во время беременности арсенал методов и средств для лечения невынашивания становится более ограниченным.

Большого внимания заслуживает метод учета и диспансерного наблюдения над беременными, имевшими повторные самопроизвольные выкидыши.

Диспансеризация предусматривает тщательное обследование, организацию лечения, рекомендации по улучшению условий труда и быта, своевременную госпитализацию во время беременности, наблюдение в период беременности и после родов. Особое значение имеет профилактическая госпитализация в периоды, соответствующие срокам прерывания предшествующих беременностей, а также госпитализации при появлении малейших признаков угрозы прерывания беременности.

Лечение небеременных женщин, имевших повторные самопроизвольные выкидыши, сводится в основном к устранению их причин и основных патогенетических факторов.

Большое значение имеют мероприятия по терапии инфантилизма, дисфункции яичников, надпочечников и других желез внутренней секреции, воспалительных заболеваний половых органов, инфекционных и других общих и системных заболеваний.

Вне беременности с успехом применяются хирургические методы лечения истмико-цервикальной недостаточности, внутриматочных сращений и пороков развития матки, являющихся нередкой причиной невынашивания.

Консервативные методы лечения. Основным принципом такого лечения является устранение причины невынашивания. Однако устранение основного этиологического фактора нередко бывает недостаточно эффективным. Поэтому в большинстве случаев возникают показания к применению дополнительных лечебных средств с целью устранения патогенетических факторов.

Лечение должно быть комплексным, с применением бальнеофизиотерапии, гормональных препаратов в сочетании с витаминами. Такая терапия рассчитана на восстановление функций эндокринной, нервной и других систем организма, на повышение чувствительности рецепторов матки, улучшение кровообращения и трофических процессов, ликвидацию остаточных явлений воспаления в половой системе.

Лечение воспалительных заболеваний у женщин, страдающих невынашиванием беременности, производится по общепринятым правилам.

Как известно, причиной невынашивания могут быть воспалительные заболевания (эндометрит, сальпингоофорит) в хронической стадии, остаточные явления или последствия бывшего воспалительного процесса (склеротические, спаечные, дистрофические процессы). Непосредственной причиной самопроизвольного выкидыша могут быть изменения в эндометрии (поражение базального, т. е. росткового, слоя) и в рецепторном аппарате матки, а также гипофункция яичников, которая часто возникает при длительном течении воспалительных заболеваний придатков и слизистой оболочки матки.

При наличии остаточных явлений воспалительного процесса применение антибиотиков, сульфаниламидных и других антибактериальных препаратов не показано. Эти препараты применимы в период обострения, а также во время использования методов, направленных на развитие очаговой реакции в половых органах.

Из физиотерапевтических средств, кроме диатермии и других методов преимущественно теплового воздействия (парафин, озокерит и др.), рекомендуется применение ультразвука, который эффективен в отношении уст-

ражений остаточных явлений воспаления и, кроме того, способствует улучшению эндокринной функции яичников.

С успехом применяют диодинамические токи, микроволновую и другие виды физиотерапии. Хороший эффект дает грязелечение (Саки, Евпатория, Пятигорск и др.), особенно применяемое повторно.

В случае выявления хронических инфекций (токсоплазмоз, листериоз, бруцеллез и др.) проводится соответствующее лечение.

При эндокринных нарушениях, являющихся причиной невынашивания, проводится дифференцированная терапия. У женщин, страдающих привычным выкидышем, выявляются различные формы нейро-эндокринных нарушений. Наши наблюдения показывают, что у небеременных женщин, страдавших привычным выкидышем в первом триместре беременности, наиболее часто выявляется гипофункция яичников. Реже отмечались изменения только в эндометрии. У 25% обследованных нами женщин имелись проявления генитального инфантилизма в сочетании с гипофункцией яичников. Среди эндокринных расстройств, сопровождающихся невынашиванием, чаще всего наблюдаются стертые формы нарушения функции коры надпочечников, реже — гиперандрогения яичникового генеза. Расстройства функции щитовидной железы наблюдались нечасто. У 10,5% обследованных нами женщин отмечались нерезко выраженные дизэнцефальные нарушения.

Как известно, при эндокринных нарушениях используют заместительную и стимулирующую терапию. Заместительный метод лечения, по-видимому, не вполне обоснован для лечения женщин вне беременности в связи с непостоянством его эффекта. Однако в отдельных случаях, когда у женщины имеется выраженная недостаточность второй фазы менструального цикла и беременность прерывается в очень ранние сроки, применение заместительной терапии прогестероном и эстрогенами (в небольших дозах) является вполне обоснованным.

В противоположность заместительной стимулирующая терапия в лечении невынашивания нашла значительно более широкое распространение. Как известно, стимуляция функции железы внутренней секреции возможна при непосредственном действии на нее (применение соответствующих тропных гормонов) или же опо-

средственно, через нервную систему. Последний метод лечения при невынашивании беременности является предпочтительным. Известно, что стимуляция гипоталамо-гипофизарной системы может осуществляться с помощью гормонов, нейротропных средств, витаминов, а также при применении бальнео- и физиолечения. Хороший стимулирующий эффект наблюдается при использовании небольших доз эндокринных препаратов, усиливающих эндогенную продукцию гормонов. При гиподисфункции яичников благоприятный эффект дает циклическая гормональная терапия небольшими дозами препаратов. В течение 2—3 менструальных циклов (на 6-й, 8-й и 10-й день цикла) назначают по 0,05 мг этилэстрадиола (или микрофоллина). На 12-й и 14-й день цикла внутримышечно вводят 0,1% раствор эстрадиол-дипропионата (1 мл) и 1% раствор прогестерона (1 мл) в одном шприце. С 18-го по 26-й день менструального цикла назначают прегнин по 10 мг 3 раза в день и этилэстрадиол 0,02 мг внутрь. Как симпатотропное средство в эти же дни применяют аскорбиновую кислоту (по 0,35 г 3 раза в день). Известно, что стимуляция функции желтого тела происходит на фоне преобладающих влияний симпатической нервной системы. Метод циклической гормональной терапии применялся с учетом фазы менструального цикла. По мнению Е. И. Кватера (1967), такая терапия рассчитана не только на замещение, но и на стимуляцию тех ритмических реакций центрального и периферического характера, которые существуют в определенные дни менструального цикла. Мы ограничивали применение такой циклической терапии только 2—3 менструальными циклами, так как более продолжительная непрерывная гормональная терапия может оказать не стимулирующее, а подавляющее действие в отношении выделения гонадотропных гормонов. Применение указанной схемы гормональной терапии показано также в случаях, когда невынашивание в основном обусловлено изменениями в самом эндометрии (фиброзные изменения, неполноценная фаза секреции и др.). У таких больных введение гормонов способствует восстановлению измененной реактивной способности эндометрия.

После окончания гормонального лечения целесообразно применять индуктофорез, когда в одной и той же процедуре осуществляется воздействие двух факторов: индуктотермии и электрофореза. Тепло, возникающее

в тканях при индуктотермии, снижает их сопротивление гальваническому току и содействует большему накоплению в межэлектродном пространстве ионов лекарственного вещества, которое на фоне сосудистой гиперемии глубже проникает в патологически измененные ткани. Электрофорез (чаще всего с цинком) улучшает трофику тканей и оказывает бактерицидное действие (В. М. Стругацкий, 1971).

Техника индуктофореза цинка заключается в следующем. Анод располагают над лоном, прокладку смачивают 0,25% раствором сернокислого цинка. Катод помещают на крестце, прокладку размером 20×15 см смачивают теплой водой. Сила тока не должна превышать 15 а. Над анодной прокладкой устанавливают электрод аппарата для индуктотерапии; сила анодного тока составляет 150—180 ма. Продолжительность процедуры 30 минут. Лечение проводят через день, всего на курс 20 процедур.

Если наряду с гипофункцией яичников у больной имеются остаточные явления воспалительных заболеваний (сальпингоофорит, эндометрит, метрит), то целесообразно вначале провести курс лечения ультразвуком, а впоследствии — 2—3 курса описанного выше гормонального лечения. Ультразвуковая терапия способствует устранению остаточных явлений воспалительного процесса, улучшает трофику тканей, нормализует кровообращение. Озвучиванию подвергают гипогастральную и паховые области. Контакт прямой (через вазелиновое масло), режим непрерывный, интенсивность постоянно возрастает от 0,4 до 0,8 вт/см². Продолжительность процедуры увеличивают от 6 до 10 минут. Лечение проводят через день; курс включает до 15 процедур.

При гипофункции яичников и проявлениях дисцефальной патологии физиолечение лучше начинать с проведения курса эндоназальной терапии с витаминов В₁. Эндоназальный электрофорез вызывает раздражение окончаний тройничного и обонятельного нервов, заложенных в слизистой оболочке носа, и рефлекторно воздействует на гипоталамо-гипофизарную систему.

Витамин В₁, введенный путем эндоназального электрофореза, оказывает симпатомиметическое действие и усиливает лютеинизирующую функцию гипофиза. Лечение проводят с 6—8-го по 26-й день менструального

цикла ежедневно. В течение первых 3 процедур сила тока составляет 0,3 ма, а далее ее увеличивают до 0,5 ма (до 10-й процедуры). В конце лечения сила тока достигает 0,7 ма. Длительность процедуры первые 3 дня составляет 10 минут, далее ее увеличивают до 20, 25 и 30 минут (после 10-й процедуры). Витамин В₁ (2% раствор) вводят с анода эндоназально. Катодом служит пластинчатый электрод с прокладкой размером 6×8 см, смоченный теплой водой.

При нерезко выраженной гипофункции яичников и наличии гипоплазии матки или генитального инфантилизма целесообразно применять лечение, рассчитанное на повышение чувствительности рецепторных окончаний в матке. У таких больных после курса грязевого лечения в течение 2—3 менструальных циклов проводят гормональную терапию с применением небольших доз эстрогенов (по 0,01—0,02 мг этинилэстрадиола ежедневно с 6-го по 22-й день цикла). Известно, что эстрогены усиливают кровообращение, активируют важнейшие биохимические процессы в матке, обеспечивающие усиление пролиферативных процессов. Во второй фазе менструального цикла рекомендуется назначение аскорбиновой кислоты (по 0,35 г 3 раза в день), а также фолиевой кислоты (по 0,02 г 3 раза в день). Вводимые дозы гормонов, как правило, не оказывают тормозящего влияния на гипоталамо-гипофизарную систему. После окончания гормонального лечения целесообразно провести курс индуктотермии (или диатермии).

В настоящее время хорошо известен так называемый феномен отдачи. Так, стимулирование гонадотропной функции можно вызвать после предварительного ее блокирования.

Применение синтетических прогестинов (инфекундин, овулен и др.) с 5-го по 21-й день менструального цикла в течение 2—3 месяцев может в дальнейшем усилить гонадотропную функцию гипофиза.

Большая роль принадлежит психотерапии. У больной необходимо создать уверенность в возможности сохранения последующей беременности. Применение электроэнцефалографии (И. С. Розовский и Ю. Ф. Змановский, 1966) выявило у таких больных нарушения функции центральной нервной системы, являющиеся, по-видимому, следствием повторных выкидышей. Об этом же свидетельствуют и данные изучения условнорефлекторной

деятельности. Поэтому наряду с психотерапией мы рекомендуем применять у таких женщин по показаниям седативные средства: настой пустырника, бромвалериановую микстуру и др. Электроэнцефалографические исследования, проведенные нами у женщин до и после лечения, показали нормализацию электрической активности мозга.

Женщинам с проявлениями гипотиреоза следует назначать также тиреоидин (по 0,1 г в течение 10 дней с 10-дневным перерывом). Лечение проводят 2—3 месяца в сочетании с богатой белками диетой. При проявлениях тиреотоксикоза применяют белласпон, резерпин (по 0,1 мг на ночь в течение месяца), пилюли Шерешевского.

Описанное лечение обычно начинают не ранее чем через 4—5 месяцев после бывшего выкидыша, так как до этого необходимо предварительно тщательно обследовать больную с целью выявления причины и патогенетических факторов невынашивания. В этот период женщина должна обязательно предохраняться от беременности.

Указанные схемы лечения мы применили у 65 женщин, страдавших привычным выкидышем и обследованных вне беременности. Все больные после лечения были в динамике обследованы по тестам функциональной диагностики (в течение 1—2 месяцев). У большинства из них было выявлено повышение КПИ, увеличение экскреции прегнандиола во второй фазе менструального цикла, подъем базальной температуры. Проводимая вне беременности терапия способствовала сохранению последующей беременности. Так, из 55 женщин, страдавших привычным выкидышем, которых обследовали и лечили вне беременности и наблюдали в дальнейшем во время беременности, последняя была сохранена у 54 и закончилась родами. У 18 и 54 беременность протекала нормально без применения гормонального лечения. Остальным больным назначали небольшие дозы гормонов и медикаментозных средств, снижающих повышенную возбудимость матки.

При выявлении признаков нарушения функции коры надпочечников или при гиперандрогенемии преимущественно яичникового происхождения методы терапии должны быть иными. Применение физио- или грязелечения у этих больных не показано. Многие женщины с на-

рушением функции коры надпочечников до поступления под наше наблюдение получали повторные курсы грязевого лечения, после которых обычно наблюдалось ухудшение: увеличивался гипертрихоз, усиливались нарушения менструальной функции. Часто тепловое лечение назначали этим больным по поводу «воспаления придатков матки». Следует отметить, что в ряде случаев некоторое увеличение и уплотнение яичников, обусловленное склеротическими изменениями белочной оболочки, было ошибочно принято за воспалительные изменения. В настоящее время установлено, что гиперандрогенемия надпочечникового происхождения может вызывать склеротические изменения в яичниках.

Некоторые больные получали ранее циклическую гормональную терапию (эстрогены и прогестерон). Такое лечение также не показано при нарушении функции коры надпочечников, так как оно обычно способствует появлению еще более выраженных нарушений со стороны коры надпочечников. Единственным патогенетически обоснованным методом терапии для этих больных следует считать применение кортикостероидов. Нами применялись небольшие дозы преднизолона — по 10 мг в течение 14 дней и далее по 5 мг в течение 1½—2½ месяцев. У женщин с гиперандрогемией надпочечникового генеза и гипофункцией яичников такая терапия часто способствовала восстановлению функции яичников. Можно предположить, что у этих женщин усиливалась гонадотропная функция гипофиза вследствие торможения повышенной адренокортикотропной активности. Уменьшение количества АКТГ (вследствие торможения его продукции преднизолоном) способствует снижению гиперандрогенемии.

Таким образом, снижается тормозящий периферическое действие эстрогенов эффект, вызванный андрогенами. Это в свою очередь приводит к повышению КПИ.

Мы проводили лечение преднизолоном у небеременных женщин при привычном выкидыше, связанном с нарушением функции коры надпочечников, при бесплодии после бывших ранее самопроизвольных выкидышей, а также при выраженной гиперандрогемии. В остальных случаях лечение женщин с нарушением функции коры надпочечников не производилось, так как им, по нашим наблюдениям, необходимо проводить кортикостероидную терапию и во время беременности (незави-

симо от того, получали ли они вне беременности гормональное лечение).

Хирургические методы лечения невынашивания беременности. Хирургическое лечение показано в тех случаях, когда основными причинами привычных выкидышей являются истмико-цервикальная недостаточность, внутриматочные сращения и пороки развития матки. Вопрос о хирургическом лечении истмико-цервикальной недостаточности является сравнительно новым, и поэтому еще нет единого метода, полностью удовлетворяющего запросы практического акушерства. Существующие методы операций не всегда дают положительные результаты. Сущность большинства предложенных оперативных методов заключается в устранении тем или иным путем зияния шейки в области внутреннего зева.

До настоящего времени остается спорным вопрос о том, когда лучше устранять недостаточность истмического отдела матки — до или во время беременности.

Принимая во внимание то обстоятельство, что операция во время беременности носит временный характер (недостаточность истмического отдела устраняется только при данной беременности), Picot и соавторы (1959) предложили устранять недостаточность истмического отдела матки вне беременности. Операция во время беременности, по мнению авторов, должна применяться в виде исключения. Мы согласны с мнением этих авторов относительно целесообразности устранения недостаточности истмического отдела до наступления очередной беременности. При этом методе лечения исключаются осложнения, которые иногда возникают при операции у беременных (кровотечение, инфицирование плодных оболочек и др.). Лечение во время беременности менее рационально еще и потому, что медикаментозные средства, применяемые длительное время для устранения возбуждения матки, могут оказать неблагоприятное влияние на плод.

Операцию можно производить только после рентгенологического обследования и подтверждения недостаточности истмического отдела и внутреннего зева. Показанием к хирургическому лечению истмико-цервикальной недостаточности до наступления очередной беременности служат повторные самопроизвольные выкидыши (во втором триместре беременности) или преж-

Девременные роды. Наличие истмико-цервикальной недостаточности должно быть всегда подтверждено рентгенологически.

Palmer и Lacomme (1948) при истмико-цервикальной недостаточности предложили производить трахелостомластику. Сущность этой операции сводится к иссечению рубцовой ткани в области бывшего повреждения с последующим сужением расширенного перешейка матки путем наложения отдельных кетгутовых швов; одновременно производится ушивание разрывов шейки матки.

Lash (1960) предложил более простую операцию — истморрафию. Простая истморрафия заключается в том, что в области истмического отдела и шейки матки создают дубликатуру мышечного слоя наложением 3—4 отдельных узловатых швов. Швы располагаются в поперечном направлении. В качестве шовного материала используют «хромированный кетгут». Одновременно производят иссечение и ушивание старых разрывов шейки матки.

Lash (1962) считает, что повреждение шейки матки на уровне внутреннего зева всегда происходит в области передней стенки и распространяется только на мышечную и соединительную ткань. К этому убеждению автор пришел на основании пальпации области истмуса непосредственно после абортов и преждевременных родов. Учитывая это обстоятельство, автор предложил производить истморрафию после иссечения рубцовой ткани в области передней стенки матки на уровне внутреннего зева.

Webster и соавторы (1960) и другие исследователи после операции по Lash наблюдали различные осложнения (заживление раны вторичным натяжением, бесплодие, разрывы матки по рубцу при последующих родах и др.).

Трудно согласиться с утверждением Lash, что дефект тканей всегда располагается на передней стенке. Практический опыт показывает, что разрывы шейки матки чаще всего возникают на боковых участках. Этому способствует поворот головки затылком кпереди, а также особенности строения шейки в период ее формирования.

Можно полагать, что благоприятный эффект операций, полученный Lash, является следствием образования плотного рубца на месте бывшего вмешательства. Од-

нако при последующей беременности и родах образовавшийся рубец может создать препятствие для раскрытия шейки матки. К недостаткам метода истморрафии относятся также затруднения при определении методом пальпации границы между дефектом и неповрежденными тканями перешейка и шейки матки.

Производить операцию непосредственно после выкидыша или преждевременных родов нежелательно в связи с возможностью внесения инфекции. Оперативное лечение лучше производить через 3—4 месяца после выкидыша или преждевременных родов. В связи с указанными недостатками эта операция не получила широкого распространения.

Tagjan (1964) предложил новую модификацию операции для устранения недостаточности перешейка матки. После рассечения и смещения слизистой оболочки из шейки матки слева и справа иссекали лоскут ткани. Края раны восстанавливали отдельными кетгутowymi швами. В результате двустороннего ушивания просвет канала шейки матки суживался. По мнению автора, образовавшаяся рыхлая соединительная ткань в области истмуса укрепляет мышечные волокна шейки.

В связи с недостатками, присущими истмотракелоррафии по методу, предложенному Lash, нами (А. И. Любимова, 1969) была предпринята попытка сужения истмического отдела матки (вне беременности) путем использования капроновой сетки и создания в этой области плотного фиброзного рубца. Основанием для использования капроновой сетки послужил положительный опыт применения аллопластических материалов в хирургической практике.

Основные этапы операции заключаются в следующем (рис. 4, а, б, в, г). После рассечения стенки влагалища в области переднего свода (в поперечном направлении) и смещения мочевого пузыря кверху (рис. 4, а, б) на шейку матки в области внутреннего зева накладывают два поперечных капроновых шва (с целью создания дубликатуры) (рис. 4, в). Создание дубликатуры из-за плотности тканей шейки матки крайне затруднительно. Поэтому для образования плотного рубца область швов прикрывают капроновой сеткой размером $1,5 \times 2$ см (рис. 4, г). После наложения швов и сетки слизистую оболочку влагалища восстанавливают отдельными кетгутowymi швами (рис. 4, д).

Указанным методом было оперировано 11 женщин с клиническими и рентгенологическими признаками органической истмико-цервикальной недостаточности. Повреждения указанного отдела матки возникли в связи с искусственными абортами и оперативными родами. До операции у всех женщин были самопроизвольные выкидыши (от 2 до 6), преимущественно после 12 недель. Прерывание беременности обычно не сопровождалось выраженными субъективными ощущениями, что характерно для истмико-цервикальной недостаточности. При рентгенологическом исследовании у всех больных через 2 месяца после операции производили контрольную истмоцервикографию, при этом выраженного сужения истмуса не отмечалось. Применение аллопластических материалов, по-видимому, способствовало образованию плотного рубца, что препятствовало прогрессирующему раскрытию шейки матки и способствовало тем самым донашиванию беременности. В родах раскрытие шейки матки у всех женщин происходило нормально.

У 10 (из 11) женщин после операции наступила беременность, при этом у 7 она закончилась родами в срок, у 3 произошел самопроизвольный выкидыш при сроке беременности 12—16 недель. Осложнения в родах имели место у 3 рожениц (слабость родовой деятельности, кровотечение в последовом периоде). Все дети родились в удовлетворительном состоянии. Период новорожденности у всех 7 детей протекал нормально. Послеродовой период протекал без осложнений. Все родильницы были выписаны в удовлетворительном состоянии с живыми детьми.

В литературе имеются единичные сообщения о применении электрокоагуляции для устранения истмико-цервикальной недостаточности. Müller и соавторы (1968) успешно применили электрокоагуляцию у 10 женщин с недостаточностью истмуса. Hall (1968) сообщил о благоприятных исходах последующих беременностей после глубокой каутеризации по поводу несостоятельности истмического отдела матки.

Пластические операции при значительных деформациях шейки матки, как правило, не дают положительного эффекта или технически трудно выполнимы. Поэтому у женщин, имевших тяжелые повреждения и деформации шейки, мы производили электрокоагуляцию области внутреннего зева и сохранившейся части цервикального канала, а также рубцов в области боковых разрывов

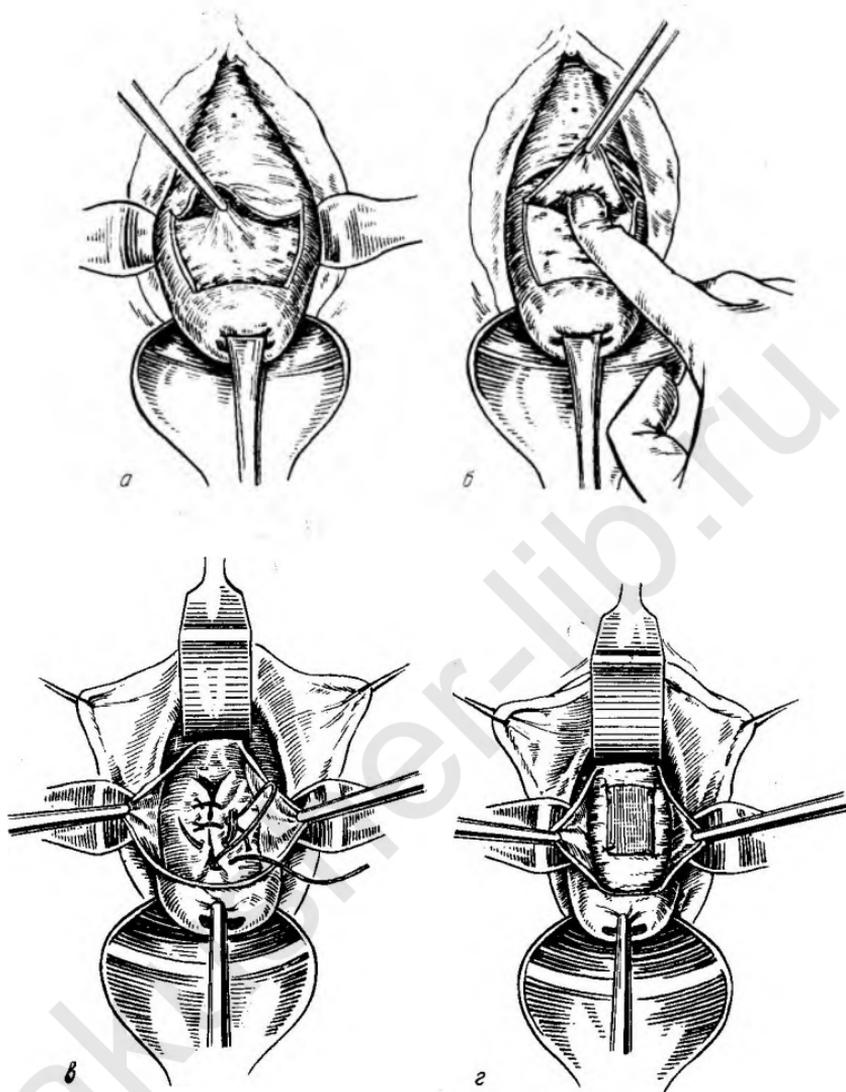


Рис. 4. Истморрафия с применением капроновой сетки.

a — рассечение стенки влагалища; *б* — смещение мочевого пузыря; *в* — создание дупликатуры в области истмуса; *г* — на дупликацию накладывается капроновая сетка.

шейки. Одновременно с коррекцией недостаточности истмического отдела и шейки матки устранялись деформации, эктропион и другие патологические процессы в области шейки матки.

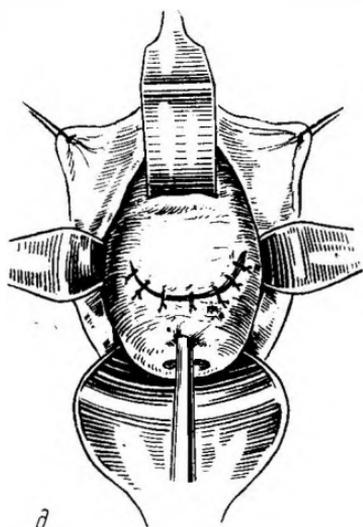


Рис. 4 (продолжение).

д — слизистая оболочка влагалища над сеткой зашивается отдельными швами.

Электрокоагуляцию производили аппаратом УДЛ-350. В качестве активных электродов использовали шариковый электрод диаметром 4 мм. При необходимости производства электропунктуры последнюю производили игольчатым электродом. В качестве нейтрального электрода пользовались свинцовой пластинкой размером 15×20 см. При выключенном токе шариковый электрод вводили в цервикальный канал до уровня внутреннего зева. После включения тока круговыми движениями коагулировали внутренний зев, слизистую оболочку цервикального канала и наружный маточный зев. Появление

пенистых выделений у наружного зева свидетельствовало о завершившейся коагуляции. Круговые движения активным электродом в области внутреннего зева производили 3—4 раза.

Осложнения после электрокоагуляции истмического отдела и цервикального канала не наблюдались.

После этой манипуляции больных осматривали один раз в 10 дней. В конце месяца после коагуляции наружный зев суживался и нередко принимал округлую форму, внешне напомилавшую таковую у нерожавших женщин. Беременность разрешали через 3—4 месяца после операции.

Через 2 месяца производили контрольную истмоцервикографию.

Было обследовано 12 женщин (из 20). У 10 установлены нормальные размеры истмуса (0,3—0,4 см); у 2 женщины сужения перешейка не наступало.

У всех 20 женщин, подвергшихся электрокоагуляции, наступила беременность; у 13 она закончилась родами в срок, у 4 — преждевременными родами; у 3 женщины произошел самопроизвольный выкидыш.

Большое значение в терапии невынашивания принадлежит хирургическому лечению пороков развития матки, которые сравнительно часто приводят к нарушению у женщин генеративной функции.

Probst (1955) указывает, что преждевременное прерывание беременности при аномалиях развития матки происходит в результате анатомической и функциональной неполноценности мышечной ткани, при этом прерывание беременности чаще всего происходит при наличии в матке перегородки. По данным Palmer (1962), причиной преждевременного прерывания беременности часто является сочетание порока развития матки с недостаточностью перешейка.

При пороках развития матки в значительном проценте случаев наблюдаются и другие осложнения беременности: неправильные положения плода, слабость родовых сил, преждевременное отхождение вод и др.

Диагностика пороков развития матки возможна при использовании обычных методов исследования. Однако в ряде случаев она представляет большие затруднения, особенно при наличии перегородок в полости матки без изменения ее внешних контуров. Для уточнения диагноза обычно прибегают к гистерографии. Учитывая значительную частоту осложнений беременности и родов при аномалиях развития матки, Strassmann (1907) предложил корригировать их с помощью пластической операции.

При двурогой матке и перегородке в ней пластическая операция заключается в следующем. При двурогой матке полость ее вскрывают в области дна в поперечном (фронтальном) направлении. Далее поперечный разрез зашивают в сагитальном направлении трехрядными швами.

Kawashima и соавторы (1960) видоизменили эту операцию, производя разрез треугольной формы, создающий доступ для иссечения перегородки между полостями удвоенной матки. Они произвели операцию по этому методу 13 женщинам с пороками развития матки; у 11 из них после операции наступила беременность, которая у 8 кончилась родами в срок (у 7 женщин были самопроизвольные роды). У остальных больных произошел самопроизвольный выкидыш.

Boleloucky, Kudlicka (1962) оперировали по методу Штрасмана 20 женщин с пороками развития матки.

У 7 из них показанием к операции было бесплодие, у 13 — самопроизвольные выкидыши. Авторы получили благоприятные результаты у женщин, страдающих невынашиванием беременности, и отрицательные результаты при бесплодии. В связи с этим они не рекомендуют производить пластические операции при пороках развития матки у женщин, страдающих бесплодием.

Мы (А. И. Любимова, 1967) наблюдали 58 женщин, имевших аномалии развития матки и привычные выкидыши. У 6 из них была однорогая, у 5 — двурогая и у 2 — двойная матка. У 45 женщин рентгенологическая картина была типична для двурогай матки, хотя при бимануальном исследовании контуры матки были неизменными.

Такое несоответствие между внешними контурами матки и удвоением полости, характерной для двурогай матки, объясняется особенностями строения перегородки. Она отличается значительной толщиной, особенно в своем верхнем отделе. Достигая в верхней части около 3—3,5 см толщины, перегородка сливается в этом отделе с мышечными элементами дна матки. Нарушения менструальной функции (альгодисменорея, олигоменорея) наблюдались у 14 (из 58), самопроизвольные повторные выкидыши были у всех наблюдавшихся женщин (роды в срок до самопроизвольных выкидышей были только у 2 больных).

Корректирующие операции на матке мы произвели у 14 женщин с нормальной функцией яичников. Все больные были обследованы рентгенологически. У 2 женщин была выявлена двурогай матка, причем рентгенологическая картина полностью соответствовала данным пальпации, при которой ясно определялось удвоение матки. У 12 женщин рентгенологическая картина совпала с данными клиники не полностью: при обычных контурах матки, определяемых при пальпации, на рентгенограмме наблюдалась картина, типичная для двурогай матки. Во время операции у этих женщин была обнаружена перегородка, резко расширяющаяся ко дну матки и сливающаяся с ним. Такое строение перегородки и обуславливало, по-видимому, отсутствие внешних признаков, типичных для двурогай матки.

У 2 женщин аномалиям развития матки сопутствовали внутриматочные сращения, у 4 была диагностирована истмико-цервикальная недостаточность.

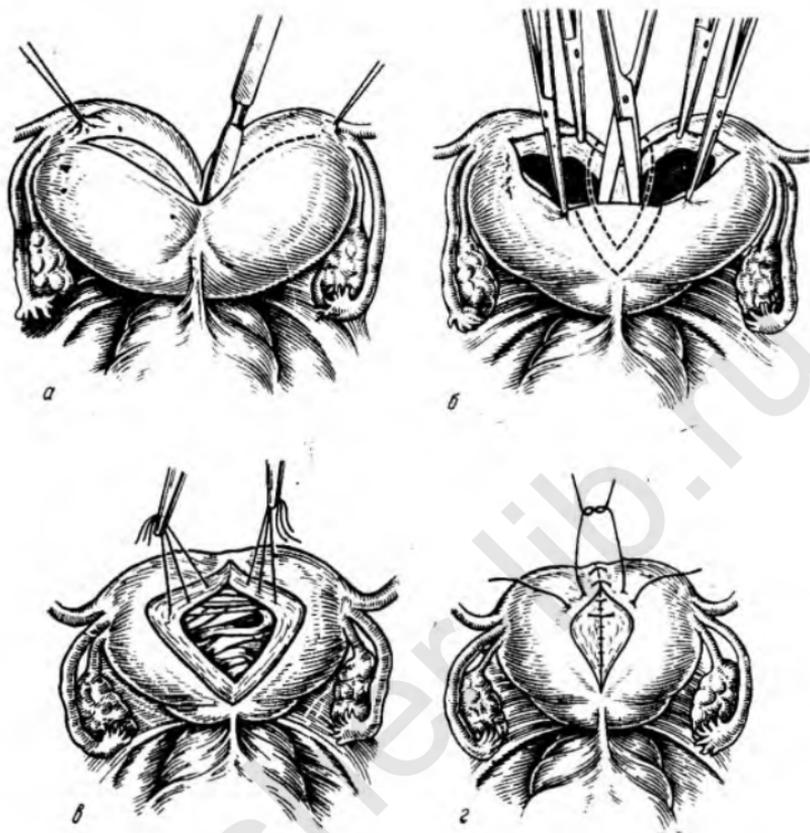


Рис. 5. Пластическая операция при двурогой матке по методу Штрассмана.

а — матка вскрывается в области дна в поперечном направлении (фронтальный разрез); *б* — рассечение внутриматочной перегородки; *в* — введение в полость матки полиэтиленовой трубки; *г* — зашивание стенки матки в сагиттальном направлении.

Кроме гистеросальпингографии, всем женщинам перед операцией производили урографию.

При выраженной двурогой матке мы производили операцию по методу Штрассмана. Полость матки вскрывали поперечным (фронтальным) разрезом в области дна (рис. 5, *а*), перегородку рассекали (рис. 5, *б*), в полость матки вводили полиэтиленовую трубку (рис. 5, *в*). Разрез зашивали в сагиттальном направлении трехрядными швами (рис. 5, *г*). Такое расположение швов способствовало созданию правильной полости и формы матки (рис. 6, *а*, *б*, *б*).

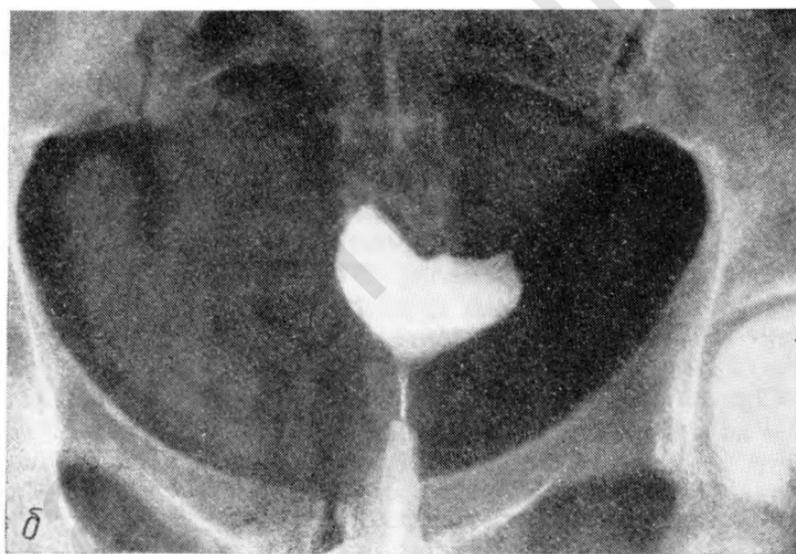
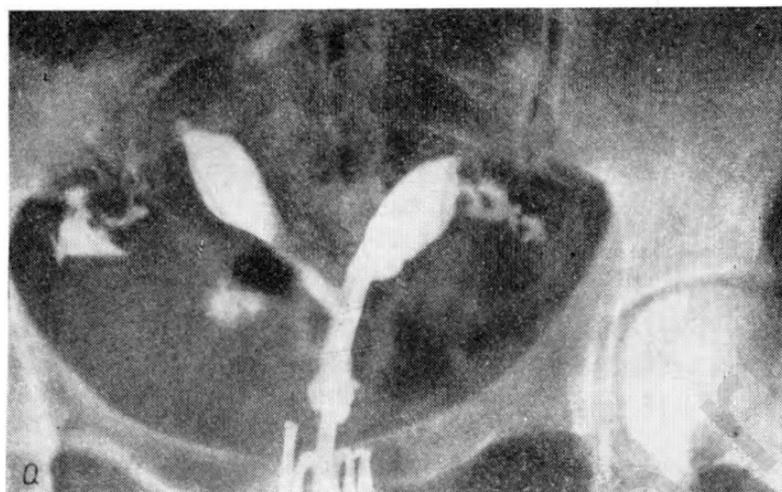


Рис. 6. Гистерограммы при двурогой матке.
а — до производства метропластики; б — после метропластики

При внешне неизменной форме матки в области трубных углов накладывали лигатуры из толстого кетгута («держалки»), после чего производили сагиттальный разрез передней поверхности матки (со середины или



Рис. 7. Пластическая операция при наличии перегородки в матке. *а* — рассечение стенки матки в сагитальном направлении, рассечение перегородки; *б* — введение в полость матки полиэтиленовой трубки и зашивание стенки матки (швы наложены в сагитальном направлении).

верхней части), продолжающийся через дно на заднюю ее поверхность (рис. 7, *а*). Этим разрезом перегородку в матке рассекали через дно на две части. После этого наложенными ранее лигатурами растягивали в стороны обе половины матки, полость которых была закрыта перегородкой. Дополнительным разрезом перегородку рассекали в продольном направлении (наиболее мощную часть перегородки иссекали). Затем в полость матки вводили полиэтиленовую трубку и разрез на матке ушивали трехрядными отдельными узловатыми швами (рис. 7, *б*).

При корригирующих операциях с целью профилактики внутриматочных сращений до наложения швов в полость матки вводили свернутую полиэтиленовую трубку. Концы ее фиксировали к влагалищной части шейки кетгутowymi швами. Через 7—8 дней трубку из полости матки удаляли.

Известно, что эндометрий обладает высокой способностью к регенерации. Поэтому можно считать, что в течение 5—7 дней после операции раневая поверхность матки подвергается полной эпителизации. Таким образом показано введение эстрогенов, учитывая способность этих гормонов ускорять процессы регенерации в эндометрии. Если операция проводится в первой фазе менструального цикла, то в течение 2—3 дней после нее

рекомендуется назначение эстрогенов (по 5000—10 000 МЕ внутримышечно). При операции во второй фазе менструального цикла, кроме эстрогенов, показано применение прогестерона (в первые 2 дня по 10 мг, на 3-й день 5 мг внутримышечно). При гистерографии, произведенной через 2—3 месяца после операции, было установлено отсутствие синехий и наличие одной полости правильной формы (рис. 8, а, б). Лишь у некоторых больных полость матки была слегка деформированной. У 10 из 14 оперированных женщин наступила беременность. У 3 женщин произошел самопроизвольный выкидыш, у 7 беременность развивалась нормально до срока родов и была закончена кесаревым сечением в связи с рубцом на матке.

Мы считаем, что хирургическое лечение при аномалиях развития матки показано только после безуспешного применения консервативной терапии при предшествующих беременностях.

Рекомендуется тщательное исследование причины невынашивания вне беременности с целью выявления сопутствующих осложнений (гипофункция яичников, истмико-цервикальная недостаточность, синехии), которые при аномалиях развития матки отягощают прогноз исхода беременности. При наличии гипофункции яичников, воспалительных и других заболеваний проводится соответствующее лечение до наступления беременности.

Во время беременности рекомендуется госпитализация в ранние сроки, назначение гормональных препаратов, средств, снижающих возбудимость матки. Если имеются признаки истмико-цервикальной недостаточности, производят соответствующие операции. Наш опыт свидетельствует о том, что консервативные методы лечения в сочетании с устранением зияния истмуса и шейки матки во время беременности дают хорошие результаты. Поэтому указанный принцип ведения беременных при аномалиях развития матки является обоснованным.

Большого внимания заслуживают вопросы хирургического лечения при внутриматочных сращениях (синехиях), вызывающих недонашивание беременности. Наиболее частой причиной образования сращений в шейке и в полости матки считаются повреждения при искусственном аборте и выскабливании послеродовой матки. К образованию синехий иногда приводят оперативные вмешательства в родах (ручное отделение плаценты,

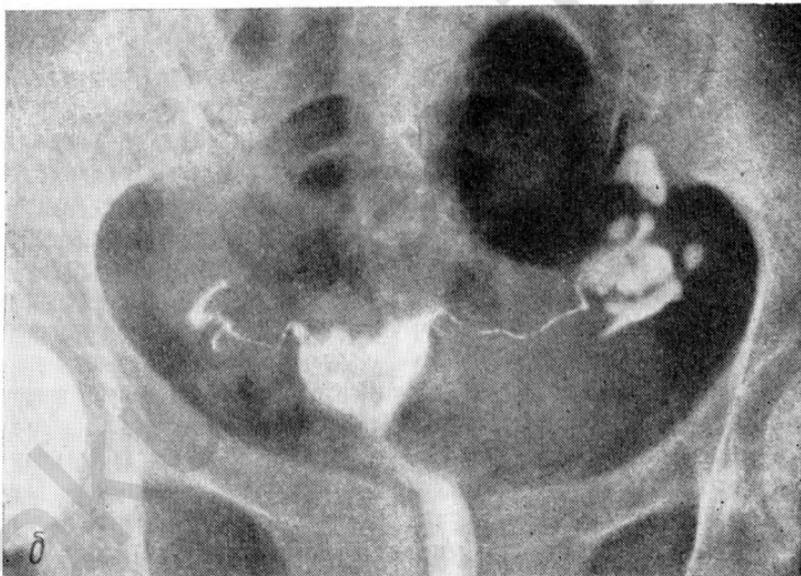
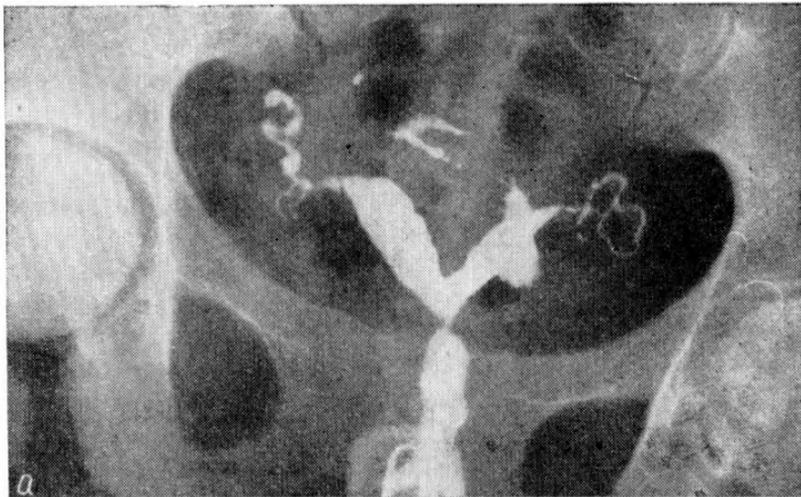


Рис. 8. Гистерограммы при внутриматочной перегородке.
а — до операции; б — после нее.

выскабливание послеродовой матки), вызывающие травмы и нарушение базального слоя эндометрия. Реже синехии возникают после диагностических выскабливаний матки и выраженного воспалительного процесса.

В литературе имеются сообщения о сращениях, возникших на почве туберкулеза эндометрия и после введения в полость матки препаратов марганца, цинка и некоторых других химических веществ.

Обычно внутриматочные сращения образуются при повреждении базального слоя эндометрия, являющегося ростковым слоем, из клеток которого происходит регенерация слизистой оболочки матки после менструации, родов, аборт. При значительном повреждении базального слоя эндометрия регенерация нарушается и в наиболее травмированных участках образуется рубцовая ткань. При грубом выскабливании матки базальный слой эндометрия иногда удаляют полностью, в результате чего обнаженные поверхности внутреннего слоя мышечной оболочки тесно прилегают друг к другу, склеиваются, а впоследствии и срастаются.

Внутриматочные сращения бывают различной протяженности и самой разнообразной формы; они могут быть единичными или множественными, маленькими или большими, круглыми или продолговатыми. Иногда наблюдается почти полное срастание передней и задней стенок матки и исчезновение ее полости. В других случаях сращения бывают небольшими и располагаются в различных отделах полости матки, в нижнем маточном сегменте и в цервикальном канале. Сращения в области внутреннего зева нередко приводят к возникновению маточной формы аменореи с возможным образованием гематометры, гематосальпинкса и др. Однако маточная форма аменореи, связанная с атрезией цервикального канала, не всегда приводит к образованию гематометры.

Гипофункция яичников и аменорея при внутриматочных сращениях могут быть обусловлены недостаточностью гонадотропной функции гипофиза, возникшей вторично в связи с патологическими импульсами, исходящими из матки.

В эндометрии, граничащем со сращениями, возникают атрофические и склеротические изменения, вызывающие другие нарушения менструальной функции (олигоменорея, гипоменорея). Изменения в эндометрии и уменьшение размеров полости матки приводят к преждевременному прерыванию беременности. Этому же способствует неполноценность хориона, развивающегося в патологически измененном эндометрии.

Наши наблюдения позволяют считать, что синехии относятся к нередким причинам самопроизвольных выкидышей. Они обнаружены у 13,2% женщин (у 71 из 536), обследованных рентгенологически по поводу невынашивания беременности. У некоторых больных эти сращения были обширными и занимали почти всю полость матки. У некоторых женщин синехии были менее обширные, располагались в нижнем маточном сегменте, в области ребра матки или у ее дна. Синехии у 27 женщин были множественными, у 44 — единичными.

Лечение синехий матки представляет сложную задачу. Обычно рубцы бывают настолько плотны, что разрушить их со стороны цервикального канала не представляется возможным. Sweneу (1958) рекомендует производить операцию разрушения синехий влагалитическим путем только при наличии небольших сращений. Массивные спайки, по мнению автора, можно разрушать только при чревосечении и рассечении матки.

По данным Asherman (1950), разрушение спаек кюреткой не только безрезультатно, но и может привести к возникновению новых сращений. Поэтому автор предлагает разрушать внутриматочные сращения хирургическим путем, производя гистеротомию.

Наши попытки разрушения спаек со стороны цервикального канала оказались безуспешными, по-видимому, в связи с большой плотностью рубцовой ткани. В связи с этим мы считаем возможным рекомендовать разрушение спаек хирургическим путем, особенно если они имеют множественный характер.

При обширных внутриматочных сращениях хирургическое вмешательство не всегда дает положительный эффект в связи с малой величиной участков неизмененного эндометрия, способного обеспечить полноценную регенерацию обширной раневой поверхности на внутренней стенке матки.

При обсуждении вопроса о хирургическом вмешательстве необходимо иметь данные, включающие нарушения функции яичников и других желез внутренней секреции, наличие общих и системных заболеваний, воспалительных и других патологических процессов в половых органах (кроме синехий). По нашим данным, нарушения менструальной функции наблюдались у 31 из 71 женщины, страдавшей привычными выкидышами. В прошлом у этих женщин неоднократно возникали бе-

ременности, что свидетельствует о двухфазном характере менструальных циклов. Роды в срок были только у 10 женщин, последующие беременности у них закончились искусственным абортom, после которого были повторные самопроизвольные выкидыши. У 23 женщин первая беременность закончилась искусственным абортom. У остальных больных было произведено выскабливание матки в связи с самопроизвольным прерыванием первой беременности. Таким образом, причиной возникновения синехий у наблюдавшихся нами женщин можно считать повреждение эндометрия при выскабливании матки. После указанных вмешательств, вызвавших образование синехий, начались самопроизвольные выкидыши.

При небольших сращениях, располагающихся в области дна и боковых стенок матки, оперативное лечение не показано. Возникающую беременность нередко удается сохранить благодаря своевременной госпитализации и симптоматической терапии. Хирургическое лечение рекомендуется при значительных спайках или мелких, но множественных синехиях.

Хирургическое вмешательство по поводу внутриматочных сращений, обусловливающих невынашивание беременности, произведено нами (А. И. Любимова, 1967) у 24 женщин. У всех женщин был двухфазовый менструальный цикл; признаки гипофункции яичников не были выявлены. У всех обследованных отсутствовали заболевания и функциональные нарушения, являющиеся противопоказанием к операции.

Операцию производили под эндотрахеальным наркозом. Брюшную полость вскрывали поперечным надлобковым разрезом, матку (по передней стенке) — продольным разрезом длиной 1,5—2 см. Обследование полости матки производили пальцем. У всех оперированных женщин были обнаружены внутриматочные спайки, которые были ранее выявлены при рентгенологическом исследовании. Сращения разделяли тупым и частично острым путем.

Для профилактики кровотечения и рецидивов сращений в полость матки вводили свернутую полиэтиленовую трубку длиной 30—40 см, диаметром 2 мм. Концы трубки выводили во влагалище со стороны внутреннего маточного зева и фиксировали кетгутовым швом к передней губе шейки матки (трубку удаляли на 7—8-й день после операции).

В момент рассечения сращений слизистая оболочка матки значительно травмируется. С целью ускорения процессов эпителизации в послеоперационном периоде больным назначали гормональные препараты. Если операцию производили в первой фазе менструального цикла, то в течение 2—3 дней вводили эстрадиол-дипропионат (в первые 2 дня по 10 000—15 000 МЕ, на 3-й день 10 000 МЕ внутримышечно). Если операцию производили во второй фазе менструального цикла, то вместе с эстрогенами вводили прогестерон (2 дня по 10 мг и 1 день 5 мг внутримышечно).

Контрольная гистерография, произведенная через 2 месяца после операции, показала отсутствие сращений и деформаций полости матки (рис. 9, а и б).

Обычно через 6 месяцев после операции женщинам разрешали иметь беременность. У 20 (из 24) оперированных наступила беременность (у 3 беременности не было в связи с расторжением брака, одна выбыла из-под нашего наблюдения).

У большинства женщин (15) беременность протекала без осложнений, у 2 возникла нефропатия, у 5 женщин произошел самопроизвольный выкидыш, причиной которого, по-видимому, явилась неполноценность процессов регенерации и прегравидарной трансформации эндометрия.

У 15 оперированных женщин беременность развивалась нормально, у 7 она закончилась самопроизвольными нормальными родами, у 8 — кесаревым сечением (угрожающая асфиксия, крупный плод, пожилой возраст первородящей). При кесаревом сечении рубец на матке после перенесенной гистеротомии не был замечен. Послеродовой (и послеоперационный) периоды протекали без осложнений; дети развиваются нормально.

Приведенные данные указывают на благоприятный исход операции гистеротомии и рассечения внутриматочных сращений. У большинства оперированных женщин (в прошлом бездетных) беременность закончилась рождением здоровых детей.

Следовательно, при расширении истмико-цервикального отдела, обширных внутриматочных сращениях и пороках развития матки оперативные методы лечения, проведенные вне беременности, следует считать вполне обоснованными. Применение физиолечения, гормональной терапии, витаминов позволило повысить рецепторную

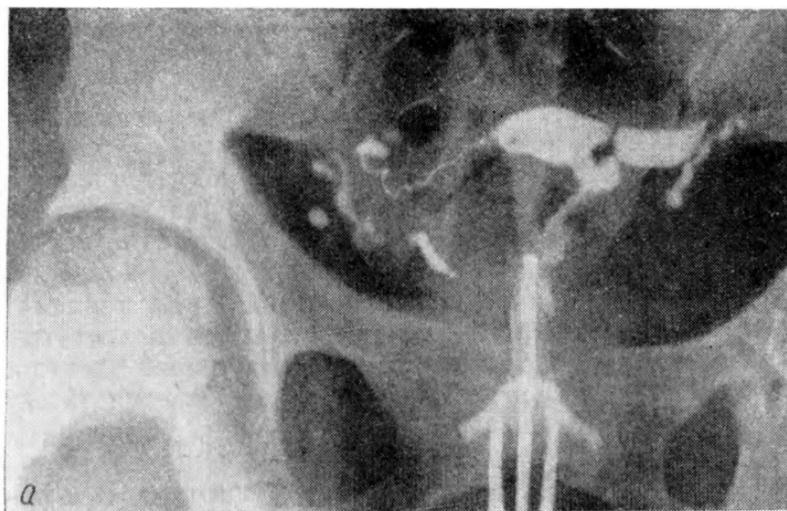


Рис. 9. Гистерограммы до и после рассечения внутриматочных сращений.
а — до операции; б — после нее.

чувствительность эндометрия, получить положительные результаты при генитальном инфантилизме, который часто сочетается с гипофункцией яичников. При наличии остаточных явлений, воспалительного процесса положительные результаты отмечены при лечении ультразвуком и грязевой терапией. Вместе с тем следует учесть, что при гиперандрогении надпочечникового генеза может наблюдаться некоторое увеличение и уплотнение яичников вследствие склеротического изменения белочной оболочки. Таким больным противовоспалительная терапия не показана. При гипоталамо-гипофизарной недостаточности наряду с физиолечением (эндоназальный электрофорез витамином В₁ и др.) положительные результаты наблюдаются при применении прогестинов.

Данные литературы и наши наблюдения показывают, что консервативные и хирургические методы лечения невынашивания вне беременности дают хороший эффект. У большинства женщин, имевших привычные выкидыши, предпринятое лечение способствовало сохранению и благополучному исходу беременности, наступившей после проведения лечения, направленного на устранение причин и основных патогенетических факторов невынашивания. У многих женщин после успешного лечения были повторные роды. Поэтому описанный принцип лечения женщин, страдающих невынашиванием, до наступления беременности является вполне оправданным.

Глава V

ЛЕЧЕНИЕ ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША ЭНДОКРИННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Эндокринные факторы играют особенно большую роль в этиологии и патогенезе привычного выкидыша в течение первых месяцев беременности. Известно, что самопроизвольное прерывание беременности в большинстве случаев происходит в течение первых 2—3 месяцев ее. По данным Snaith (1960), Tacchi, Snaith (1962), Rauscher (1967), 85—90% самопроизвольных абортс наблюдается в первые 16 недель беременности. Данные литературы и наши наблюдения показывают, что в этиологии и патогенезе прерывания беременности в ранние сроки особенно большую роль играют эндокринные нарушения.

В связи с этим гормональная терапия занимает ведущее место при угрожающем и особенно привычном выкидыше. Так, Zander (1967) и другие авторы отмечают, что эстрогены и прогестерон являются важнейшими гормональными факторами, обуславливающими физиологическое развитие беременности.

КОМПЛЕКСНОЕ ГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПРИВЫЧНОМ ВЫКИДЫШЕ, СВЯЗАННОМ С ГИПОФУНКЦИЕЙ ЯИЧНИКОВ

Прогестерон для лечения угрожающего и привычного выкидыша применяется уже более 30 лет. Существует много гипотез, объясняющих механизм действия этого гормона. Smith и соавторы (1959), Varangot и соавторы (1959) считали, что прогестерон участвует в метаболизме эстрогенов и способствует превращению эстрона в наиболее важный для беременных эстроген — эстриол. Однако это предположение не подтвердилось исследованиями Brown (1955), Loraine, Bell (1963), ко-

торые не обнаружили увеличения содержания эстриола в фазе развития желтого тела. Pearlman и соавторы (1954) не отметили разницы в количестве превращенного в эстриол эстрона, меченного дейтерием. Таким образом, мнение об участии прогестерона в метаболизме эстрогенов вряд ли достаточно обосновано. Kaufmann и соавторы (1959) отмечают, что прогестеронотерапия способствует нормализации функции децидуальной оболочки в ранние сроки беременности. При этом создаются оптимальные условия для имплантации, потому что под влиянием прогестерона улучшаются трофические процессы в децидуальной оболочке. Экспериментальные исследования подтвердили ценность применения прогестерона при самопроизвольных абортах. Так, Kendall и Haas (1960) предотвращали с помощью введения больших доз прогестерона выкидыш у крыс, содержащихся с момента оплодотворения на диете, состоящей только из сахарозы и воды. А. П. Дыбан и соавторы (1963) помещали крыс с первых дней после оплодотворения на вышеуказанную диету и наблюдали в эндометрии такие морфологические изменения, как уплотнение ткани, недостаточное развитие сосудов, отсутствие децидуальной реакции. Введение прогестерона подопытным животным вызывало в матке перестройку, необходимую для осуществления имплантации. Langer, Hochstaedt (1959) считают, что при дефиците прогестерона, возникающем вследствие недостаточности функции желтого тела, трофобласта или коры надпочечников, наблюдается повышение возбудимости матки. Однако Pose и Fillitz (1961) указывают, что снижение сократительной активности матки у человека после введения прогестерона нельзя считать доказанным. Аналогичного мнения придерживаются Bengtsson (1959), Kaufmann и соавторы (1959). Авторы считают, что прогестерон плаценты не может быть заменен введенным извне препаратом, так как последний быстро распадается после введения и превращается в неактивные метаболиты.

Согласно теории Csapo (1961), прогестерон, вырабатываемый хорионом, достигает миометрия непосредственно на плацентарной стороне, не проникая в общий круг кровообращения. Вследствие этого в этой части матки создается повышенная концентрация прогестерона. Снижение концентрации прогестерона приводит к возникновению родовой деятельности.

Другая гипотеза, объясняющая действие прогестерона на матку, была предложена Bengtsson и Csapo (1962). Авторы считают, что перед родами происходят изменения в метаболизме прогестерона, в результате чего он не достигает миометрия.

Так осуществляется ликвидация «прогестеронового блока», что является одним из важнейших моментов в возникновении схваток.

Вагнес и соавторы (1962) показали, что в плацентарной площадке миометрия содержится в 2 раза больше прогестерона, чем в других отделах матки. Thiersch и соавторы (1959), Daniel (1960) отмечают, что изменение содержания в клетках электролитов и прежде всего кальция вызывает блокаду передачи нервных возбуждений с одного мышечного волокна на другое, что, возможно, является одной из важных сторон механизма действия гестагенов на миометрий. О замедлении проведения волны возбуждения и снижении активности нервно-мышечного аппарата матки под влиянием прогестерона сообщили Кумаг и соавторы (1961), Кумаг и соавторы (1962), Bygdeman, Eliassen (1964), Р. С. Орлов (1969) и др.

А. И. Петченко (1948), Б. Б. Вознесенский и соавторы (1966) подчеркивают значение изменений в системе ацетилхолин—холинэстераза при угрожающем выкидыше. Комплексное лечение таких беременных с применением гестагенов повышает активность холинэстеразы и снижает сократительную деятельность матки. Прогестерон повышает релаксацию матки и рефрактерность ее к окситоцину (Wagner, 1961).

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные роли прогестерона в сократительной деятельности матки, многие вопросы механизма действия этого гормона остаются еще неясными. Можно полагать, что действие прогестерона осуществляется на самых различных уровнях, начиная с воздействия на центральную и вегетативную нервную систему и кончая воздействием на клеточном уровне.

В настоящее время прогестерон широко применяют при лечении угрожающего выкидыша. А. И. Петченко (1948), Е. Ф. Попова (1950), А. Г. Болгова (1952), В. А. Захарова (1958), Р. С. Мирсагатова (1954) рекомендуют применять по 5—10 мг прогестерона в день (на курс лечения до 50—200 мг). А. Б. Пластунов (1962)

рекомендует начинать лечение прогестероном в сочетании с инъекциями витамина Е.

В последнее время многие исследователи для лечения угрожающего аборта применяют более высокие дозы гормона: от 50 до 500 мг в день (Herrman, Geiser, 1957; Seidl et al., 1958; Plotz, 1960, и др.).

Ueda и соавторы (1959) вычисляли необходимое для введения количество прогестерона, исходя из того что во время беременности экскретируется в сутки минимум 5 мг прегнандиола, что составляет 10—20% от количества вырабатываемого прогестерона. Следовательно, по мнению авторов, ежедневно минимальная потребность в прогестероне составляет около 50 мг. Учитывая, что экзогенный прогестерон быстро инактивируется в организме, авторы считают необходимым введение относительно высоких доз этого препарата. Такие же расчеты в пользу применения больших доз прогестерона приводят Kaufmann и соавторы (1959). При введении 25 мг прогестерона результаты в отношении сохранения беременности при привычном выкидыше были почти такие же, как у женщин, не получавших гормонального лечения. Введение 50—100 мг прогестерона в день давало значительно более высокий эффект.

Прогестерон после введения очень быстро исчезает из организма. Полупериод существования прогестерона в конце беременности составляет около 5 минут. В связи с быстрым разрушением этого гормона были начаты поиски гормонов с пролонгированным действием. Образование капронового эфира 17-альфа-оксипрогестерона (оксипрогестерон-капронат) значительно повысило его гестагенную активность. По данным Kiessling, Elmqvist (1958), изучавших метаболизм этого гормона с помощью меченого оксипрогестерон-капроната, наиболее высокая активность его в крови наблюдалась на 2-й день после введения, а в матке — на 2—4-й день. Авторы рекомендуют при привычном выкидыше применять 250 мг оксипрогестерон-капроната 1 раз в неделю. Plotz (1960), Zander (1967) при повышенной возбудимости матки вводят в первом триместре беременности по 500 мг оксипрогестерон-капроната каждые 4—5 дней, а во втором и третьем триместрах — несколько чаще. Большинство исследователей комбинируют лечение оксипрогестерон-капронатом с эстрогенами. Kaufmann и соавторы (1959), Plotz (1960) наблюдали положительные результаты

у 75% женщин при применении гестагенов. Неудачи были в основном связаны с запоздалым или кратковременным применением препарата. При привычном аборте авторы начинали лечение за месяц до наступления предыдущих выкидышей и продолжали его еще в течение месяца после срока, в который раньше прерывалась беременность. Оптимальным они считали введение 1 раз в 3—4 дня 200 мг прогестерона и 10 мг эстрадиол-бензоата. А. Г. Пащенко (1968) подчеркивает, что оксипрогестерон-капронат нецелесообразно применять в тех случаях, когда имеется кровотечение, так как при введении этого препарата оно обычно усиливается. Swyer и Little (1965) считают целесообразным применение прогестеронотерапии только до 15—16 недель беременности. Такого же мнения придерживается и Fuchs (1962), который не получил положительных результатов при введении прогестерона в поздние сроки беременности.

Как уже было отмечено, прогноз при лечении прогестероном угрожающего аборта зависит в значительной степени от того, насколько полно совершается превращение эндогенного прогестерона в прегнандиол. Swyer и Little (1965) указывают, что хотя применение прогестерона и дает положительные результаты при лечении угрожающего выкидыша, сопровождающегося низкой экскрецией прегнандиола, однако исход при этом чаще бывает хуже, чем у женщин с нормальной экскрецией прегнандиола. Снижение экскреции прегнандиола может быть связано с нарушением биосинтеза прогестерона в плаценте и в желтом теле. Goldzieher, Benigno (1958) показали, что лечение прогестероном и оксипрогестерон-капронатом 331 женщины, имевшей низкую экскрецию прегнандиола, способствовало сохранению беременности в 67,8% (при отсутствии введения прогестерона положительные результаты имели место у 9,3% больных).

Fuchs и Stakemann (1960) отмечают, что в широкой практике определение экскреции прегнандиола представляет большие сложности. Поэтому авторы считают оправданным лечение прогестероном и без определения экскреции прегнандиола.

В литературе имеются сообщения, показывающие, что прогестеронотерапия может провоцировать развитие аборта. Vender (1947), Л. С. Персианинов (1962) отметили, что введение прогестерона в тех случаях, когда содержание его не снижено или же повышено, только

ухудшает прогноз заболевания. River и соавторы (1967) сообщили о том, что у 38% женщин, получавших инъекции депопровера (гестаген пролонгированного действия) по поводу угрожающего и привычного выкидыша, наблюдалась неразвивающаяся беременность.

Hansen и соавторы (1963), Shearman, Garrett (1963), Moller, Fuchs (1965) подчеркивают, что применение прогестерона не имеет значительного преимущества перед другими методами лечения привычных выкидышей.

Таким образом, несмотря на большое число исследований, посвященных изучению терапевтической ценности гестагенов при угрожающем выкидыше, этот вопрос требует своего дальнейшего изучения. Большинство авторов отмечают, что при снижении экскреции прегнандиола введение гестагенов является эффективным методом лечения привычных аборт.

Большое практическое значение имеет применение эстрогенов при лечении угрожающего и привычного выкидыша. Введение диэтилстильбэстрола для лечения угрожающего выкидыша впервые предложено O. Smith и G. Smith (1949). Авторы считали, что продукты окисления, образующиеся при превращении эстрадиола в эстрон (эстрон-лактон), усиливают действие хориогонина на плаценту, синтезирующую эстрогены и прогестерон. Авторы лечили диэтилстильбэстролом 272 женщины с угрожающим выкидышем (в том числе 46 — с привычным). В начале беременности диэтилстильбэстрол применяли по 5 мг ежедневно, а в поздние сроки — по 150 мг в день; положительные результаты были отмечены у 72—83% пациенток. Watteville и соавторы (1948) применяли большие дозы эстрогенов при угрожающем выкидыше и получили успех в 87% случаев, а при прогестеронотерапии — лишь в 55%. После работ O. Smith и G. Smith диэтилстильбэстрол при угрожающем выкидыше успешно применяли многие авторы. Было установлено повышение экскреции прегнандиола после введения диэтилстильбэстрола. E. И. Кватер (1967) считает, что натуральные эстрогены не могут заменить по эффективности действия синтетические препараты, так как они не вызывают повышение содержания прогестерона и эстриола. Диэтилстильбэстрол улучшает кровообращение в decidua basalis и плацентарный кровоток (Romani, Recht, 1949), а также способствует значительному повышению экскреции эстриола. Hisaw (1959), Zander (1967)

Отмечают, что из трех «классических» эстрогенов эстриол наиболее активен в отношении накопления воды в матке и синтеза актомиозина.

Механизм действия эстрогенов на миометрий и эндометрий весьма сложен и многообразен. О. Н. Савченко (1967) и Jung (1965) подчеркивают большое значение эстрогенов для сохранения беременности. Вместе с прогестероном эстрогены вызывают не только гипертрофию, но и гиперплазию миометрия. Эстрогены активируют почти все биохимические процессы в матке. Они действуют на уровне ДНК, стимулируют выделение РНК; под влиянием эстрогенов увеличивается синтез белков, увеличивается накопление гликогена в матке, поглощение глюкозы, усиливается активность ферментов дыхательного цикла. Эстрогены повышают активность ферментов щелочной фосфатазы, облегчающей перенос глюкозы из крови в ткани (Dempsey et al., 1949; Leatham, 1959). Важным свойством эстрогенов является стимуляция трансгидрогеназы плаценты (Hagemann, Villee, 1961).

Под влиянием эстрогенов увеличивается активность аденозинтрифосфатазы, усиливается фосфорный обмен, происходит накопление АТФ, наблюдается расширение сосудов. Н. С. Бакшеев (1965) связывает сосудорасширяющий эффект эстрогенов с их влиянием на парасимпатическую нервную систему и увеличением секреции ацетилхолина. Несомненно, имеет значение действие эстрогенов на сосуды, осуществляемое через медиаторы нервной системы или центральным путем — через сосудодвигательные центры гипоталамической области. При снижении количества эстрогенов происходит замедление кровотока в сосудах, нарушение проницаемости их стенок, что может приводить к кровотечению. По-видимому, недостаток эстрогенов является одной из причин кровотечения при угрожающем и начинающемся выкидыше.

Особого внимания заслуживает недостаточно изученный вопрос о механизме гемостатического эффекта эстрогенов. Schmidt-Matthiesen, Poliwoda (1965) считают, что гемостатическое действие этих гормонов связано с тем, что под их влиянием уменьшается ломкость капилляров. Авторы полагают, что после введения эстрогенов увеличивается уровень кислых мукополисахаридов в периваскулярных участках, уменьшается проницаемость капилляров, происходит стабилизация базальных мембран.

Отмечая положительный эффект от применения эстрогенов при начинающемся выкидыше, ряд исследователей предпочитают проводить комбинированное лечение — эстрогенами и гестагенами.

— Fuchs (1962) подчеркивает, что только совместное влияние эстрогенов и прогестерона обеспечивает нормальное развитие децидуальной оболочки. Снижение содержания эстрогенов и прогестерона, как отмечает Е. И. Кватер (1961), приводит к отслойке децидуальной оболочки. Большинство исследователей указывают на необходимость раннего начала гормонального лечения привычных выкидышей, пока плацента не потеряла своей функциональной активности (Snaith, 1960). Gillam (1955), Kaiser (1962) для профилактики появления abortивных яиц применяли сочетание эстрогенов и гестагенов в высоких дозах. Giesen, Pauli (1959) применяли 250 мг прогестерона и 10 мг стиблэстрола 1—2 раза в неделю с положительным эффектом (беременность развивалась у 70%).

Большинство исследователей считают более целесообразным применение синтетических эстрогенов (стильбенов), а не натуральных гормонов.

Значительный интерес представляют вопросы, связанные с применением хорионического гонадотропина при лечении угрожающего и привычного выкидыша. Клинические и экспериментальные исследования показали, что ХГ снижает возбудимость матки (Stamm, 1959; Dessarzin, Stamm, 1962), влияет на биосинтез и метаболизм гормонов в желтом теле (Brown, Bradbury, 1947) и в плаценте (Lauritzen, Lehmann, 1965). Считают, что ХГ воздействует на начальный этап обмена стероидов, увеличивает активность 3-бета-ол-дегидрогеназы и, таким образом, усиливает образование прогестерона из прегненолона. Кроме того, ХГ активизирует реакцию гидроксирования и усиливает вследствие этого ароматизацию андрогенов в плаценте, способствуя их превращению в эстрогены (Varangot et al., 1965). По мнению Graetz (1965), важная роль ХГ в развитии беременности заключается в непосредственном трофическом влиянии его на плодное яйцо и окружающие ткани.

О целесообразности применения ХГ при угрожающем выкидыше сообщили Brown, Brandbury (1947), Durbach (1957), А. М. Барназян-Гадзиева (1963) и другие авторы.

Основываясь на экспериментальных и клинических наблюдениях, Wilson, Minn (1955), Beclere (1960, 1962), В. Шулович и соавторы (1961) для лечения угрожающего и привычного выкидыша с успехом применили прогестерон, эстрогены и ХГ. Froewis (1961) назначал 250 мг прогестерона и 20 мг эстрогенов 1 раз в неделю. Если лечение не приводило к остановке кровотечения, то дополнительно вводили ХГ по 5000 МЕ 2 раза в неделю. De Carle, Kreiss (1959) лечили 42 женщин с угрожающим и привычным выкидышем с ранних сроков беременности с помощью ХГ (по 1000 МЕ 2 раза в неделю) и диэтилстильбэстрола; у 9 женщин произошел самопроизвольный выкидыш. Авторы считают, что эта терапия должна быть дополнительной, а не замещающей и не должна препятствовать выработке эндогенных гормонов. В. Шулович и соавторы (1961) отмечают, что если с половыми гормонами вводили одновременно и ХГ, то кольпоцитогаммы и показатели экскреции половых гормонов нормализовались раньше. Авторы вводили пациенткам ХГ через день по 500—1000 и 1500 МЕ (всего от 10 000 до 70 000 МЕ на курс лечения). Отрицательный результат терапии без введения ХГ отмечен у 35% беременных, а при применении ХГ — у 20%. Следовательно, применение ХГ было вполне оправдано. Chartier, Cambier (1967) применяли ХГ у 71 женщины с угрожающим выкидышем при сроке беременности 5—6 недель по 5000 МЕ каждые 2 дня в течение 3 недель. Иногда лечение проводилось одновременно с введением прогестерона и эстрогенов. У 11 беременных (15%) произошел самопроизвольный выкидыш. У 9 из 25 женщин, у которых экскреция ХГ была ниже 10 000 МЕ/сутки, беременность прервалась. Однако полного соответствия между количеством ХГ и исходом беременности установить не удалось.

Представленные исследования не позволяют сделать определенные выводы об эффективности различных методов лечения привычного выкидыша потому, что лечению подвергались разнородные контингенты больных.

На основании данных литературы и результатов обследования женщин, страдающих привычным выкидышем, нами были выработаны схемы комплексного гормонального лечения. Женщинам, у которых привычный выкидыш был связан с гипофункцией яичников, инфантилизмом, недостаточностью эндометрия, снижением экс-

крэции эстриола и прегнандиола, назначали комплексное гормональное лечение с включением эстрогенов, прогестерона и хорионического гонадотропина (по показаниям).

Основываясь на результатах нашего исследования и данных литературы о применении стероидных гормонов и нейротропных средств при угрожающем выкидыше, мы (И. С. Розовский, 1966) разработали схемы лечения женщин, страдающих привычным выкидышем, связанным с гипофункцией яичников и функциональной недостаточностью эндометрия.

При сопоставлении указанных схем лечения учитывали следующее:

1. Независимо от данных эндокринологического исследования все женщины, страдающие привычным выкидышем, нуждаются в психотерапии, так как у большинства из них имеются нарушения высшей нервной деятельности, чувство страха, напряженности, нарушения сна, неустойчивость настроения и др. Оказывая влияние через гипоталамо-гипофизарную систему на эндокринные органы, психотерапевтические воздействия могут косвенно способствовать улучшению деятельности эндокринных желез и, в частности, надпочечников и яичников.

По показаниям допустимо применение медикаментозных средств, способствующих устранению вегетативных нарушений, расстройств сна, повышенной возбудимости матки.

2. При гипофункции яичников, функциональной недостаточности эндометрия, инфантилизме целесообразно применять одновременно два гормона: эстрогены и прогестероны. Это связано с тем, что при привычном выкидыше чаще происходит одновременное снижение экскреции как эстрогенов, так и прегнандиола. Экспериментальные и клинические наблюдения показали, что эти гормоны потенцируют действие друг друга в отношении усиления кровообращения в децидуальной оболочке и в миометрии, а также ряда важнейших биохимических процессов, обеспечивающих сохранение беременности.

Мы считаем, что при привычном выкидыше в ранние сроки беременности вполне достаточно применение небольших доз гормональных препаратов. Дозы, предлагаемые нами, оказывают необходимое для сохранения беременности стимулирующее действие на желтое тело

и трофобласт, не подавляя экскрецию собственных гормонов.

3. При снижении экскреции хорионического гонадотропина показано его введение. Введение ХГ способствует усилению биосинтеза прогестерона в трофобласте. Он стимулирует ароматизацию замещенных С-19-стероидов и ускоряет образование эстриола из эстрона и эстрадиола. Имеются данные, что ХГ задерживает выделение гонадотропных гормонов гипофиза по типу «короткого» механизма обратной связи (David et al., 1966), что способствует предотвращению циклических изменений в яичниках и в сосудистой системе децидуальной оболочки во время беременности. ХГ применялся нами в таких дозах, которые не подавляют процесс его синтеза в хорионе.

4. Оптимальными можно считать такие соотношения гормонов (прежде всего эстрогенов и прогестерона), которые наблюдаются во время физиологически протекающей беременности соответствующего срока. Поэтому дозировку и соотношение вводимых гормонов изменяют в зависимости от сроков беременности. При этом мы учитывали данные, полученные нами при динамическом исследовании в течение всей беременности экскреции эстриола, прегнандиола и хориогонина у группы здоровых женщин. Если считать, что количество выделяемого прегнандиола составляет приблизительно 20% от количества вырабатываемого прогестерона (Ueda et al., 1959), то при беременности в сроки до 8 недель количество прогестерона будет составлять около 30 мг. Что касается эстрогенов, то содержание их в этот период обычно бывает в 10—15 раз меньше. Такие же соотношения привел Weitner (1955), обследуя группу женщин с нормально развивающейся беременностью. Позже, когда повышается гормональная активность трофобласта, отношение эстрогенов к прогестерону значительно увеличивается.

Мы применили в ранние сроки беременности лечение привычных выкидышей введением эстрогенов и прогестерона в соотношении 1 : 10. По мере развития беременности и повышения гормональной активности трофобласта отношение эстрогенов к прогестерону изменялось и составляло 1 : 5. Это было обусловлено тем, что в эти периоды экскреция эстриола увеличивается значительно быстрее, чем экскреция прегнандиола. Дозы вводимых

Схема комплексной гормональной терапии при привычных выкидышах, связанных с гипофункцией яичников и функциональной недостаточностью эндометрия

Схема лечения и показания к ее применению	Сроки беременности (недели)	Дозы вводимых гормональных препаратов		
		эстрогены (мг) ежедневно	а) прогестерон (мг) ежедневно или б) оксипрогестерон-капронат (мл в неделю)	хориогонин (МЕ в неделю)
<i>Схема № 1</i>				
Клинические проявления угрожающего выкидыша: увеличение КПИ (свыше 15—20%), снижение экскреции эстриола, прегнандиола, ХГ	До 9	0,5	а) 5 или б) 6,5% 0,5×1 раз	500×2 раза
	9 и больше	1—2	а) 10 или б) 6,5% 1×1 раз	500×2 раза
<i>Схема № 2</i>				
Нарастание явлений угрожающего выкидыша, дальнейшее снижение экскреции прегнандиола, эстриола или ХГ, несмотря на лечение в течение 7—10 дней по схеме № 1; начинающийся выкидыш	До 9	1	а) 10 или б) 6,5% 1×1 раз	500×2 раза
	9 и больше	3—5	а) 15 или б) 12,5% 1×1 раз	1500×2 раза

гонадотропинов увеличивали к периоду их физиологического «пика», т. е. к 8—12 неделям.

Схемы комплексной гормональной терапии представлены в табл. 11. В зависимости от клинико-лабораторных данных применяется 1-я или 2-я схема лечения. Если экскреция ХГ не снижена (или не исследовалась), то хориогонин вводить не следует. Из эстрогенов, по нашему мнению, предпочтительно применять диэтилстильбэстрол. Он улучшает маточно-плацентарное кровообращение, усиливает синтез эстриола и прогестерона. Можно предположить, что диэтилстильбэстрол, подобно кломифену, действует на ферментные системы, принимающие участие в биосинтезе эстрогенов. Следует отметить, что имеется сходство химической структуры кло-

мифена и диэтилстильбэстрола. Однако отдельные исследователи применяют у женщин во время беременности и нативные эстрогены (обычно в соединениях, обладающих пролонгированным действием).

В зависимости от клинических проявлений (угрожающий или начинающийся привычный выкидыш), а также данных лабораторных исследований и срока беременности применяют различные дозы гормонов. В сроки прерывания предшествующих беременностей и в период менструаций показан постельный режим, а при необходимости — усиление проводимой комплексной гормональной терапии. Применения настойки пустырника обычно бывает вполне достаточно, чтобы на фоне психотерапевтической подготовки беременной значительно снизить нервную возбудимость.

Лечение по 1-й схеме прекращают при полной нормализации клинических и лабораторных показателей, но не ранее чем через 2—3 недели после окончания «критических сроков» беременности. Введение гормонов прекращают постепенно, уменьшая дозировку в течение недели до 1 мг эстрогенов и 5 мг прогестерона в день. Обычно лечение заканчивается к 12—15 неделям беременности.

Лечение по 2-й схеме продолжают 7—10 дней; в дальнейшем (при благоприятном эффекте) дозы гормонов снижают и переходят на первую схему лечения.

При угрожающем (привычном) выкидыше после 16—18 недель беременности прежде всего следует исключить истмико-цервикальную недостаточность. При эндокринной недостаточности (снижение экскреции эстриола, прегнандиола) в эти сроки показано введение гормонов в дозах, которые применяются при беременности сроком свыше 9 недель.

При кровянистых выделениях из половых путей в течение нескольких дней с гемостатической целью следует вводить эстрогены (до 5, реже 7 и 10 мг в день), диэтилстильбэстрол (1—2 мл 0,5% раствора) независимо от срока беременности. После прекращения кровянистых выделений дозы эстрогенов снижают и лечение проводят по вышеприведенным схемам. Гемостатический эффект от применения диэтилстильбэстрола, по-видимому, можно связать со снижением внутрикапиллярного давления, прекращением стаза, а также с уплотнением стенки капилляров (Schmidt-Matthiesen, Poliwoda, 1965).

Если повторное прерывание беременности происходит в самые ранние сроки (5—6 недель), то гормональное лечение следует начинать сразу же после задержки менструации, при повышении базальной температуры более 16—18 дней. Мы согласны с мнением Giltam (1955), Plotz (1960), Kaiser (1962), которые назначали при привычных выкидышах гормональное лечение уже с момента задержки менструации и продолжали его до 25—30 недель беременности. Однако наши наблюдения показали, что даже при большом количестве самопроизвольных выкидышей в анамнезе обычно вполне достаточно проводить лечение до 14—16 недель беременности, если оно было начато своевременно.

Гормональная терапия продолжалась нами обычно в течение 4—6—8 недель. При комбинации введения небольших доз эстрогенов, прогестерона и (по показаниям) ХГ были получены положительные терапевтические результаты. Наряду с гормонами и седативными препаратами больным назначали комплекс витаминов. Применяли аскорбиновую кислоту, повышающую тонус симпатического отдела нервной системы (по 1 г в день), рутин (0,02 г 3—4 раза в день), витамин Е (по 200 мкг 2—3 раза в неделю внутримышечно).

Для решения вопроса о характере и продолжительности терапии при привычном выкидыше большую роль играет сопоставление клинических и гормональных методов исследования. Незначительные кровянистые выделения из половых путей в первые месяцы беременности, продолжающиеся в течение 1—2 дней в сроки, соответствующие началу менструации, не всегда свидетельствуют о начинающемся выкидыше. Для последнего характерны кровянистые выделения в сочетании с болями внизу живота, в пояснице и появлением схваткообразных болей. Сочетание схваткообразных болей даже с небольшими кровянистыми выделениями является наиболее типичным признаком начавшегося выкидыша.

В процессе терапии мы изучали влияние полной и неполной (без ХГ) схемы лечения препаратами гормонов на экскрецию последних. О том, что вводимые гормональные препараты практически не определяются в моче, достаточно убедительно свидетельствует то обстоятельство, что при неразвивающейся беременности, несмотря на введение диэтилстильбэстрола, экскреция эстриола продолжает снижаться.

Увеличение экскреции эстриола на фоне введения диэтилстильбэстрола говорит об увеличении эндогенной продукции гормона. То же самое относится и к экскреции прегнандиола при введении прогестерона или 17-альфа-оксипрогестерон-капроната.

Аналогичные данные были получены и в отношении экскреции ХГ. Так, введение небеременным женщинам ХГ по 1500 МЕ в течение 3 дней подряд не приводило к увеличению экскреции ХГ в моче. При введении эстрогенов, прогестерона и ХГ при неразвивающейся беременности экскреция ХГ продолжает снижаться.

Несмотря на то что введение гормонов существенно не отражается на гормональных соотношениях, мы все же перед исследованием экскреции гормонов в течение 2 суток обычно гормональную терапию не проводили.

Лечение было направлено прежде всего на стимуляцию функции хориона, усиление кровообращения, нормализацию биосинтеза стероидов. Применение терапии с заместительной целью, по-видимому, не оправдано, так как вводимые гормоны быстро разрушаются и не оказывают (даже при введении в больших количествах) действия, подобного действию гормонов, синтезируемых плацентой.

Под нашим наблюдением находились 268 беременных женщин, у которых на основании данных обследования вне и во время беременности можно было предположить о связи привычного выкидыша с гипофункцией яичников и функциональной недостаточностью эндометрия. Беременности у всех обследованных раньше прерывались в ранние сроки.

О гипофункции яичников у женщин, обратившихся к нам впервые во время беременности, мы судили на основании результатов ранее проводившегося обследования (вне беременности), а также с помощью анамнестических данных: сведений о характере менструальной и генеративной функции. Результаты объективного исследования и особенности экскреции гормонов в ранние сроки беременности также давали возможность предполагать гипофункцию яичников, как основную причину выкидыша.

Находившиеся под нашим наблюдением женщины в зависимости от характера терапии и исхода беременности были разделены на группы. Группа I состояла из 156 женщин, у которых в связи со снижением экскреции

Гормонов и клиническими проявлениями угрожающего и начинающегося выкидыша применялась гормональная терапия и беременность была сохранена. Группа Ia состояла из 14 женщин, у которых беременность прервалась, несмотря на применение гормонов. В группу II было включено 58 женщин, у которых беременность удалось сохранить без применения гормонов. Группа IIa состояла из 40 женщин, у которых гормональное лечение не применялось и произошел выкидыш.

Лечение женщин групп II (и IIa) проводили до разработки принципов гормональной терапии; мы назначали седативные средства, витамины (в том числе витамин E), препараты, снижающие возбудимость матки.

Для решения вопроса о показаниях к применению гормональной терапии и ее эффективности мы проанализировали результаты лечения отдельно для каждой из этих групп.

Большинство женщин I группы поступили под наше наблюдение при наличии признаков угрожающего (у 55%) или начинающегося (у 37,3%) выкидыша. Только у 7,7% пациенток при поступлении не было признаков угрожающего выкидыша. Экскреция эстриола была снижена у 79% обследованных, прегнандиола — у 76,5%, хориогонина — у 44,6%. КПИ был повышен у 64,4% беременных.

Наибольшему количеству больных (72) гормональное лечение было назначено до 8 недель беременности. Чаще всего лечение продолжалось в течение 2—8 недель (93 женщины). При раннем начале лечения у большинства больных удавалось закончить гормональную терапию к 12—15 неделям беременности. После 20—21 недели беременности гормональную терапию, как правило, не проводили. Лишь у 11 женщин мы вынуждены были повторить курс гормонального лечения в более поздние сроки беременности.

Большинство обследованных (100) получали терапию по схеме № 1; у 56 женщин было применено лечение по схеме № 2 и № 1. Чаще всего больные получали в течение беременности до 60 мг эстрогенов и 300—500 мг прогестерона (или оксипрогестерон-капроната); 60 женщин одновременно получали и ХГ. Общая доза его обычно не превышала 3000—6000 ME.

В процессе комплексного гормонального лечения обычно быстро наступало улучшение состояния больных:

исчезали боли внизу живота, прекращались кровянистые выделения из половых путей, исчезало ощущение тяжести внизу живота. Одновременно нормализовались и гормональные соотношения.

Изменение экскреции эстриола представлено в табл. 12. Как видно из таблицы, в 8—15 недель беременности экскреция эстриола была снижена по сравнению с нормой (различие статистически достоверно). В процессе лечения наблюдалось увеличение экскреции эстриола.

Таблица 12

Экскреция эстриола (в микрограммах) до и после лечения у женщин с гипофункцией яичников (1 группа)

Срок беременности во время исследования (недели)	Контрольная группа	До лечения	После лечения
8—9	123	87,8±27 ¹	—
10—11	194	126±41,5	—
12—13	338	262±52,3	399,8±136
14—15	968	659±144,8	951,6±302
16—17	1 300	—	1 599±447,7
18—19	2 200	—	2 718±767,6
20—21	3 450	—	4 079±858,4
22—23	4 540	—	5 039±973,6
24—25	5 980	—	5 835±1 971 (P<0,01)
26—27	7 250	—	7 719±1 612
28—29	7 300	—	7 880±329,1
30—31	10 300	—	10 030±1 089
32—33	11 400	—	10 800±1 089
34—35	12 220	—	11 700±4 931

¹ P везде <0,001, за исключением тех случаев, где указано его значение.

В табл. 13 приведены данные экскреции прегнандиола у больных той же группы.

Как видно из табл. 13, до лечения снижение прегнандиола по сравнению с контрольной группой было статистически достоверно ($t=3,9-5,2$; $P<0,001$). Увеличение экскреции гормона до и после лечения при беременности 11—14 и 15—16 недель статистически достоверно ($t=2,2-3,4$; $P<0,05$; 0,01).

Изменение экскреции ХГ показано на рис. 10. Можно видеть, что под влиянием лечения экскреция ХГ проявляет тенденцию к нормализации.

Изменение экскреции прегнандиола (в миллиграммах) до и после лечения у женщин с гипофункцией яичников (I группа)

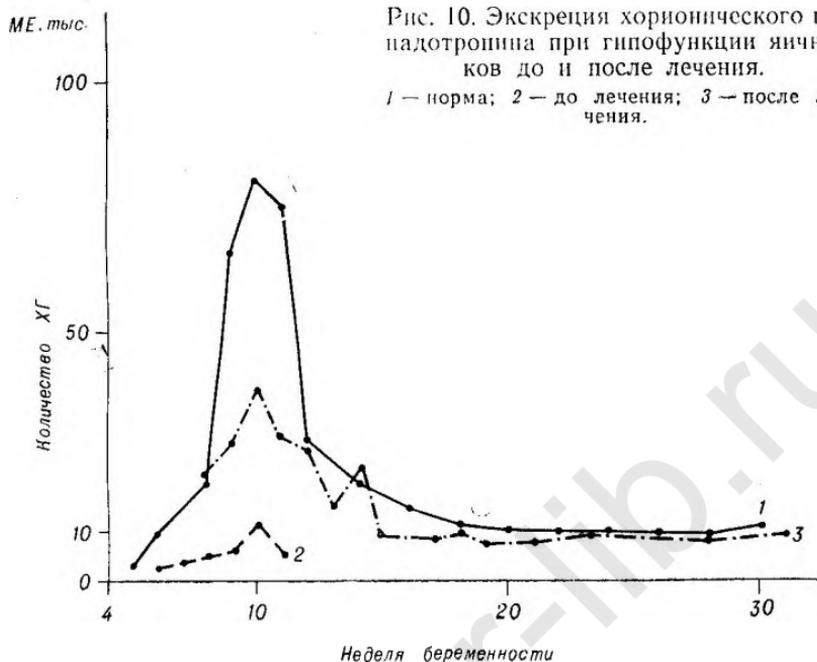
Срок беременности во время исследования (недели)	Контрольная группа	До лечения	После лечения
6—8	5,8	$3,79 \pm 0,92^1$	—
9—10	8,3	$5,3 \pm 1,4$	—
11—14	8,5—11	$6,0 \pm 2,0$	$8,4 \pm 2,28$
15—16	13,1	$8,86 \pm 1,3$	$11,25 \pm 2,8$
		$P < 0,01$	
17—18	15,2	—	$12,9 \pm 3,8$
19—20	17,4	—	$14,37 \pm 4,3$
21—22	19,2	—	20,75
23—24	21,9	—	$18 \pm 6,0$
			$P < 0,01$
25—26	25,2	—	$20,98 \pm 6,6$
27—28	26,8	—	—
32—35	32,4	—	$31,5 \pm 9,7$
36—37	35,5	—	—

¹ P везде < 0,001, за исключением тех случаев, где указано его значение.

В процессе лечения у женщин с повышенным КПИ и АИ наблюдалось снижение этих индексов. Однако в первом триместре беременности это снижение было не резко выражено, а во втором триместре кольпоцитологические показатели полностью нормализовались. Комплексная гормональная терапия не оказывала существенного влияния на функцию коры надпочечников. Это в равной степени относится к схемам лечения, включающим также и ХГ.

Экскреция 17-КС и ДГА у обследуемых женщин была в пределах нормы и составляла в первом триместре беременности (до начала лечения) соответственно $8,8 \pm 3,5$ и $1,09 \pm 0,7$ мг/сутки ($P < 0,001$). В процессе лечения экскреция стероидов в первом триместре беременности составляла для 17-КС $9,1 \pm 3,8$ мг/сутки и для ДГА — $0,95 \pm 0,8$ мг/сутки ($P < 0,001$), во втором триместре беременности — соответственно $9,25 \pm 2,8$ и $1,09 \pm 0,9$ мг/сутки ($P < 0,001$). Следовательно, применение комплексной терапии у женщин с привычным выкидышем не вызывало нарушения функции коры надпочечников.

В результате проведенного лечения улучшалось кровоснабжение матки. Об этом убедительно свидетельству-



ют данные реогистерографии, полученные Б. Д. Кваснецким (1969) при обследовании 40 женщин. У здоровых женщин со сроками беременности 7—8 недель реограмма характеризовалась регулярными волнами с относительно быстрым подъемом восходящей части пульсовой волны (анакроты), закругленной вершиной, относительно резким спадом катакроты, на которой имелись 1—2 дикротические волны (рис. 11, А). У женщин, страдающих привычным выкидышем, отмечались снижение амплитуды волн, их нерегулярность, более пологий подъем восходящей части реографической волны и более пологий спуск, имеющий венозный зубец и дополнительные осцилляции (рис. 11, Б). У женщин с гипофункцией яичников реограммы имели более выраженные изменения, чем реограммы у беременных с дисфункцией коры надпочечников. Отмеченные особенности реограммы отражают уже в ранние сроки беременности ухудшение кровоснабжения органов малого таза у женщин с привычным выкидышем.

В процессе лечения и после него показатели реограммы указывали на нормализацию кровоснабжения матки (рис. 11, В). Одновременно снижалась и возбудимость

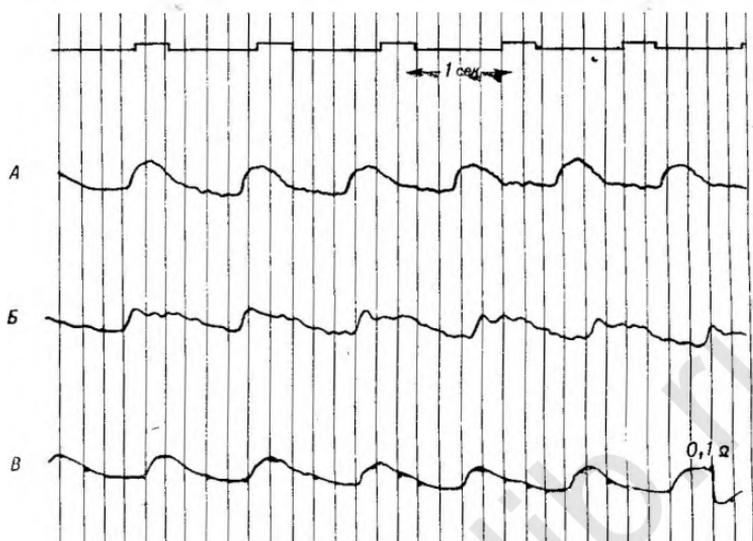


Рис. 11. Реогистерограмма при нормальной беременности сроком 8—9 недель (А); реогистерограмма при угрожающем выкидыше, связанном с гипофункцией яичников (срок беременности 8 недель (Б); реогистерограмма во время лечения угрожающего прерывания беременности (срок беременности 10 недель) (В).

матки, о чем свидетельствовали результаты электрогистерографии, проведенной Н. К. Москвитиной (1967, 1968) у 25 больных. Так, до применения комплексного гормонального лечения биоэлектрическая активность матки (БАМ) была резко повышена. На фоне лечения БАМ снижалась и приближалась к норме. Снижение возбудимости матки в процессе лечения следует, по-видимому, связать прежде всего с повышением биосинтеза прогестерона и местным его действием на миометрий.

У большинства беременных наблюдались изменения на ЭЭГ, аналогичные тем, какие были выявлены при обследовании небеременных, имевших повторные выкидыши: замедление альфа-ритма, дизритмии со вспышками билатеральной активности, снижение биоэлектрической активности. В тех случаях, когда явления угрожающего выкидыша прогрессировали и беременность сохранить не удавалось, чаще наблюдались и изменения ЭЭГ.

В результате проведенной терапии у 91% леченных женщин беременность удалось сохранить. Среди 14 жен-

щин, у которых беременность, несмотря на примененную гормональную терапию не сохранилась (группа Ia), лечение было начато поздно (при явлениях начавшегося выкидыша и сниженной экскреции половых гормонов).

Остановимся теперь на исходах беременности у женщин, не получавших гормонального лечения. У 40 женщин, поступивших с угрожающим привычным выкидышем, беременность прервалась. Все они получали спазмолитические средства (свечи с папаверином), инъекции витамина Е (по 200 мкг 2—3 раза в неделю), рутин, аскорбиновую кислоту. У всех женщин, у которых была исследована экскреция эстриола, прегнандиола, а также ХГ, отмечено стойкое снижение гормонов и повышение КПИ. Большинство этих женщин наблюдались нами в тот период, когда еще не были разработаны схемы гормональной терапии.

У 58 женщин с привычным выкидышем беременность была сохранена без применения гормональной терапии. В эту группу были объединены женщины, получавшие лечение вне беременности, а также беременные, поступившие в стационар без клинических признаков угрожающего выкидыша. Экскреция стероидных гормонов почти у всех обследуемых была в пределах физиологических колебаний.

Следовательно, у женщин с привычным выкидышем, связанным с гипофункцией яичников, при наличии клинических признаков угрожающего или начинающегося выкидыша, а также при снижении экскреции гормонов в большинстве случаев беременность не удалось сохранить без гормонального лечения.

Что касается течения беременности и родов у женщин, страдавших привычным выкидышем, то у 30% из них до 16—20 недель, а у 10% в течение всей беременности наблюдалось ухудшение состояния в периоды, соответствующие менструальным дням или срокам, когда раньше прерывалась беременность (в так называемые критические дни). У 5% обследуемых развилась нефропатия, а у 10% — водянка беременных.

Побочное действие гормонального лечения было отмечено лишь у 2% беременных (чаще всего в виде аллергических реакций).

У 11,5% женщин, несмотря на применение гормонального лечения, наблюдались прогрессирующие явления истмико-цервикальной недостаточности; этим беремен-

ным было произведено ушивание наружного зева или наложение кругового шва на шейку матки.

Течение родов у женщин, получавших и не получавших во время беременности гормональную терапию, существенно не отличалось от такового у контрольной группы как по продолжительности родов, так и по величине кровопотери. Слабость родовой деятельности наблюдалась у 11% рожениц. Частота оперативных вмешательств у женщин, получавших гормональное лечение, была несколько повышена за счет операции кесарева сечения (6,4%). Показания к абдоминальному родоразрешению были в основном расширены в связи с отягощенным акушерским анамнезом. Оперативное вмешательство производилось в связи со слабостью родовой деятельности, угрожающей асфиксией плода, тазовым предлежанием на фоне отягощенного анамнеза, неправильным вставлением головки.

Что касается других вмешательств в родах, то частота их не превышала средних показателей среди женщин контрольной группы.

Гормональная терапия привычного выкидыша не отразилась на показателях перинатальной смертности (1,9%). Нарушений половой дифференцировки ни у одного из родившихся детей не было. Каких-либо особенностей в течение периода новорожденности также не отмечено. Гипогалактия имела место у 12,8% женщин.

Беременность и роды оказывали благоприятное влияние на дальнейшую генеративную функцию женщины. Так, у женщин, получавших гормональное лечение, в дальнейшем наступила 31 беременность, 19 из которых закончились срочными родами без применения гормонального лечения.

Следовательно, применение комплексного гормонального лечения дает возможность значительно снизить число самопроизвольных выкидышей в тех случаях, когда они были связаны с гипофункцией яичников и функциональной недостаточностью эндометрия.

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПРИВЫЧНОМ ВЫКИДЫШЕ, СВЯЗАННОМ С ПОВЫШЕННОЙ ПРОДУКЦИЕЙ АНДРОГЕНОВ И ГИСТАГЕНОВ

В литературе имеются немногочисленные сообщения о пребывании беременности вследствие гиперандрогемии. Вгет и соавторы (1955) сообщили о целесообразно-

сти лечения таких беременных кортизоном. Авторы связывали угрозу прерывания беременности у этих женщин с антиэстрогенным эффектом андрогенов и предприняли поэтому попытку лечения таких больных кортикостероидами. В течение 40 дней больным вводили по 100 мг кортизона, а затем в течение каждых 10 дней дозу препарата снижали на 25 мг. Терапию прекращали после снижения экскреции 17-КС до нормальных величин. Позже отдельные исследователи применяли при гиперандрогении преднизолон, преднизон, дексаметазон, поскольку эти кортикостероиды оказывают меньшее побочное действие. Gueguen (1961) применял преднизолон по 6—9 мг первые 10 дней и далее снижал дозу до 2—4 мг. У наблюдаемых автором больных на фоне лечения отмечено умеренное снижение экскреции прегнандиола и более значительное снижение эстрогенов. В связи с этим автор считал целесообразным сочетать лечение кортикостероидами с эстрогенами. Беременность в большинстве случаев удавалось сохранить.

Учитывая, что возникновение самопроизвольного аборта при гиперандрогемии связано с антиэстрогенным эффектом, Magnin и соавторы (1961) пытались лечить этих больных эстрогенами, но успеха не достигли.

Применение кортикостероидной терапии во время беременности длительное время ограничивалось в связи с экспериментальными данными об отрицательном влиянии кортикостероидов и прежде всего кортизона на плод (Fraser, 1951; Davis, Plotz, 1954; Rogoyski, 1966, и др.). Однако патологического действия терапевтических доз стероидов на плод человека обнаружено не было (Bret, 1957; Gueguen, 1961; Р. З. Зайчинк, Л. З. Лауцевичус, 1964, и др.). Такие различия между экспериментальными данными и клиническими наблюдениями некоторые авторы объясняют применением в клинике значительно меньших доз гормональных препаратов, чем в эксперименте (Lerat, Grislain, 1959, и др.). Однако ведущее значение, по-видимому, принадлежит различиям в процессах метаболизма, инактивации и элиминации вводимых препаратов у животных и человека.

Причины возникновения гиперандрогемии у беременных изучены недостаточно. Лишь Gueguen (1961) сообщает о 2 больных с гиперандрогемией, у которых не наблюдалось снижения экскреции 17-КС, несмотря на применение кортикостероидов. Автор полагает, что это

было связано с тем, что гиперандрогенемия была яичникового генеза.

Терапия кортикостероидами основана на подавлении у больных с гиперандрогемией надпочечникового генеза секреции АКТГ, что и обуславливает снижение биосинтеза гормонов, образующихся в коре надпочечников. Как известно, при дефиците некоторых ферментных систем (и прежде всего 21-гидроксилазы) в коре надпочечников увеличивается продукция прогестерона, 17-оксипрогестерона и андрогенов. Метаболиты этих стероидов выделяются с мочой в виде 17-кетостероидов, дегидроэпиандростерона, прегнандиола и прегнантриола. Накопление в организме этих гормонов, оказывая антиэстрогенный эффект, ведет к прерыванию беременности. Гиперандрогенемия способствует возникновению склеротических изменений в сосудах децидуальной оболочки и хориона. Несмотря на достаточное количество эстрогенов, последние в силу антиэстрогенного действия андрогенов не оказывают соответствующего влияния на слизистую оболочку матки, подобно тому как это наблюдается при некоторых формах адено-генитального синдрома. Известно, что антиэстрогены тормозят периферическое действие эстрогенов (В. М. Дильман, 1968). Стертые формы нарушения функции коры надпочечников можно выявить у небеременных только с помощью эндокринных методов исследования. Нерезко выраженные нарушения функции коры надпочечников проявляются при таких состояниях организма, когда повышается экскреция АКТГ. Это наблюдается при различных стрессовых ситуациях (тяжелые инфекционные заболевания, оперативные вмешательства и т. д.). Во время беременности секреция АКТГ повышается, что у больных со стертой формой дисфункции коры надпочечников вызывает усиление синтеза гормонов, дающих андрогенный эффект.

Нами (И. С. Розовский, 1970) было обследовано 78 беременных с привычным выкидышем, связанным с гиперандрогемией, и 20 — преимущественно с гиперпрогестеронизмом надпочечникового генеза. Нарушение функции коры надпочечников может быть связано с инфекционными заболеваниями, оказывающими как непосредственное действие на эндокринную железу (как это бывает, например, при туберкулезе), так и опосредованно через гипоталамо-гипофизарную систему. Нарушение

функции коры надпочечников может в дальнейшем вызывать нарушение функции яичников (И. В. Голубева, 1964).

В родословной у данной группы женщин чаще, чем у больных с гипофункцией яичников, встречаются эндокринные расстройства (нанизм, гипертрихоз, диабет), бесплодие, самопроизвольные выкидыши, аллергические заболевания. Таким образом, нельзя исключить в ряде случаев наследственный характер имеющейся энзимопатии.

При гиперандрогемии беременность обычно прерывается в более поздние сроки, чем при гипофункции яичников; у таких больных чаще наблюдаются повторные неразвивающиеся беременности.

Клинические проявления нарушения функции коры надпочечников обычно бывают выражены слабо (стертые формы). Среди таких больных чаще встречались женщины низкого роста (менее 155 см). У 71% женщин был чаще нерезко выраженный гипертрихоз (на животе, реже на лице, молочных желез). Другие проявления вирилизации (низкий голос, жирная кожа, акне, гипертрофия клитера) встречались редко. У 15% беременных отмечалась чрезмерно мягкая консистенция матки (при беременности 8—11 недель), что, по-видимому, было связано со значительным повышением содержания прогестерона.

Все женщины поступили под наше наблюдение в первом триместре беременности. У 50% из них имелись явления угрожающего или начинающегося выкидыша. Гормональные соотношения у большинства обследуемых характеризовались повышением экскреции 17-КС, ДГА, прегнандиола и прегнантриола. Часто отмечалось повышение экскреции эстриола; у 40% обследуемых имела место повышенная экскреция ХГ; КПИ был повышен только у $\frac{1}{3}$ больных.

На основании данных клинико-лабораторного обследования нами были выработаны схемы гормонального лечения для таких больных. Примерно 35% больных был назначен только преднизолон, 50% — преднизолон и диэтилстильбэстрол. Около 15% женщин, у которых наряду с гиперандрогемией наблюдалось снижение экскреции прегнандиола, получали преднизолон, диэтилстильбэстрол и прогестерон (или оксипрогестерон-капронат).

Из 78 обследуемых женщин с гиперандрогемией надпочечникового генеза у 65 беременность удалось со-

хранить. Лечение обычно начинали в сроки до 8—9 недель и заканчивали к 12—14 неделям беременности. Лишь у 10 из 65 женщин мы вынуждены были после перерыва в 4—18 недель повторить курс гормонального лечения. По имеющимся у нас наблюдениям, для уменьшения явлений гиперандрогенемии и сохранения беременности достаточно применения небольших доз преднизолона. По-видимому, в связи с изменением реактивности во время беременности чувствительность организма к преднизолону возрастает и введение этого препарата в течение 5—14 дней по 10 мг и далее в течение 20—30 дней по 5 мг оказывается достаточным для уменьшения биосинтеза андрогенов надпочечникового происхождения.

Привычный выкидыш на почве гиперандрогенемии обычно начинается с кровотечения, по-видимому, вследствие повышенной ломкости сосудов и частичной отслойки хориона. Применение преднизолона на фоне кровотечения не приводит к его остановке. Только сочетание диэтилстильбэстрола с преднизолоном обеспечивает гемостаз и дает быстрое клиническое улучшение. Введение диэтилстильбэстрола показано также в тех случаях, когда кровянистые выделения из половых путей появляются на фоне лечения преднизолоном.

При применении преднизолона иногда происходит резкое снижение вначале повышенной экскреции предгнандиола и эстриола. Во всех этих случаях показано комбинированное лечение преднизолоном и диэтилстильбэстролом. С гемостатической целью диэтилстильбэстрол применялся нами по 5 мг (реже по 10 мг) в день (1—2 мл 0,5% раствора внутримышечно или же 5—10 таблеток внутрь). Снижение доз вводимых эстрогенов осуществляли постепенно: каждые 2 дня на 1—2 мг. Общая доза преднизолона на курс лечения составляла 150—200 мг, а диэтилстильбэстрола — 50—75 мг.

При выраженных проявлениях вирилизации была необходима более длительная гормональная терапия. Применение преднизолона обычно сопровождается снижением возбудимости матки, что, по-видимому, связано с усилением маточно-плацентарного кровообращения вследствие снижения гиперандрогенемии и увеличением биосинтеза прогестерона в плаценте.

У 15% обследованных женщин наряду с гиперандрогемией наблюдалось одновременное снижение экскре-

ции прегнандиола. В таких случаях гормонотерапию дополняли введением прогестерона. Такая комбинация гормонов показана в тех случаях, когда нарушаются энзимные системы, участвующие в биосинтезе прогестерона (3-бета-ол-дегидрогеназа). У этих больных отмечается обычно повышенная экскреция 17-КС и ДГА; экскреция же прегнандиола снижена. Беременность у них обычно прерывается в более ранние сроки.

Таким образом, правильная ориентация врача в отношении имеющихся нарушений метаболизма гормонов позволяет получить достаточно высокий терапевтический эффект при использовании небольших доз гормонов.

В процессе лечения гормональные соотношения постепенно нормализуются. Так, у женщин с гиперандрогемией во время лечения экскреция 17-КС и ДГА снижалась до нормальных величин. Экскреция 17-ОКС до лечения у этих больных была в пределах нормы. На фоне терапии снижалась также повышенная вначале экскреция прегнантриола. В процессе лечения нормализовалась и экскреция прегнандиола и эстриола. У женщин с повышенной экскрецией ХГ в процессе лечения снижалась экскреция этого гормона.

У большинства обследованных данной группы повышения КПИ не наблюдалось, несмотря на клинические проявления угрожающего выкидыша. Можно полагать, что это связано с повышенной продукцией прогестерона, а также с гиперандрогемией, на фоне которой снижается рецепторная чувствительность влагалища к гормональным влияниям.

Следовательно, кольпоцитологическое исследование при рассматриваемой патологии не представляет большой диагностической ценности.

Что касается особенностей течения беременности у этих больных, то обращает на себя внимание относительно частое возникновение токсикозов второй половины беременности (у 15% водянка, у 12% нефропатия). По-видимому, дисфункция коры надпочечников предрасполагает к развитию поздних токсикозов вследствие изменения минералокортикоидной функции надпочечников. У 30% беременных наблюдалось ухудшение самочувствия в дни, соответствующие дням менструации. У 10,7% обследуемых была выявлена прогрессирующая истмиоцервикальная недостаточность, устраненная с помощью операции.

Роды у большинства обследованных этой группы протекали нормально. У 7% были стремительные роды (при паличии истмико-цервикальной недостаточности). У одной роженицы возникло массивное гипотоническое кровотечение. Несколько повышенный процент кесаревых сечений (7,7) был связан в значительной степени с расширением показаний к оперативному родоразрешению в связи с отягощенным анамнезом. У всех женщин, подвергшихся кесаревому сечению, послеоперационный период протекал нормально. У 3% рожениц роды были закончены наложением акушерских щипцов в связи с угрожающей асфиксией плода, у 4,5% было произведено ручное отделение последа или ручное обследование последровой матки.

Проводимая во время беременности терапия кортикостероидами не вызывает снижения функции коры надпочечников. Об этом свидетельствуют клинические данные и нормальная экскреция 17-ОКС. Е. В. Флейшман (1967) также отмечает, что введение преднизолона по 5—10 мг даже в течение многих месяцев не изменяет чувствительности коры надпочечников к АКТГ.

Однако при длительном применении преднизолона, понижении артериального давления с профилактической целью в начале первого периода родов показано внутримышечное введение гидрокортизона (по 75—100 мг). Повторное введение гидрокортизона в родах следует проводить только по соответствующим показаниям (слабость родовой деятельности, оперативные вмешательства и др.). В послеродовом периоде необходимо продолжить введение преднизолона в течение 5 дней (вначале по 10 мг, а затем по 5 мг внутрь). Все женщины, которые были родоразрешены с помощью кесарева сечения, перед операцией получали 100 мг гидрокортизона.

Ни у одной из наблюдавшихся нами больной проявлений надпочечниковой недостаточности в послеродовом периоде не было. Bret (1957) также не отмечает осложнений в течение родов у женщин с гиперандрогемией. Vaskel и соавторы (1966) более осторожно подходят к ведению родов у женщин, которым во время беременности проводилось лечение кортикостероидами. Однако следует отметить, что авторы наблюдали роды у женщин, получавших очень большие дозы кортикостероидов (иногда несколько тысяч миллиграммов в течение беременности) по поводу бронхиальной астмы, хориорети-

нита и других заболеваний. Если таким женщинам проводили родоразрешение с помощью кесарева сечения в плановом порядке, то им в течение 2 дней вводили внутримышечно по 200 мг кортизона ежедневно и 200 мг препарата — за 2 часа до операции. При самопроизвольных родах авторы вводили 200 мг кортизона в начале периода раскрытия и по 100 мг — в течение каждых 6 часов до конца периода изгнания. В послеродовом периоде дозу гормонов снижали.

Перинатальная смертность была повышена (3% мертворождений и 3% общей детской смертности). У одной женщины при беременности 37—38 недель на фоне нефропатии произошла преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. У другой при беременности 34 недели и косом положении плода преждевременно излились околоплодные воды. Роды не были своевременно закончены операцией кесарева сечения, ребенок погиб внутриутробно. Умерли 2 недоношенных новорожденных (вес 1150 и 1900 г).

Пороков развития, изменений со стороны надпочечников на вскрытии выявлено не было. Ни у одного из родившихся детей нами не было выявлено признаков надпочечниковой недостаточности.

Таким образом, своевременно начатая и патогенетически обоснованная терапия дала возможность у 84% женщин с нарушением функции коры надпочечников сохранить беременность. Результаты терапии могли бы быть еще лучше, если бы лечение было начато своевременно и проводилось правильно.

Следует отметить, что у 50% женщин с гиперандрогемией надпочечникового генеза во время предыдущих беременностей безуспешно в различных лечебных учреждениях применяли лечение прогестероном, часто в сочетании с витамином Е, бромом с кофеином. Однако у каждой третьей из этих больных отмечалось усиление кровянистых выделений из половых путей и ощущение прекращения развития беременности вскоре после начала введения прогестерона.

Если, несмотря на проводимое лечение кортикостероидами, беременность при гиперандрогемии надпочечникового генеза сохранить не удастся, то при последующей беременности лечение должно быть начато раньше и продолжаться дольше, чем это имело место при предыдущей беременности.

Большое практическое значение имеет патогенетически обоснованное лечение при привычном выкидыше, связанном с гиперпрогестеронизмом надпочечникового генеза. Под нашим наблюдением находились 20 беременных женщин, у которых привычный выкидыш был связан с гиперпрогестеронизмом надпочечникового генеза. У всех этих женщин экскреция 17-КС находилась в пределах нормы ($8,6 \pm 3,2$ мг/сутки), однако выделение прегнандиола и иногда прегнантриола было повышено. Лечение преднизолоном этих женщин было успешным, терапия способствовала снижению экскреции прегнандиола. Поэтому можно считать, что основной причиной выкидыша у этих больных является нарушение функции коры надпочечников. Следует отметить, что все эти женщины ранее имели повторные самопроизвольные выкидыши, несмотря на применение самых различных методов лечения (кроме введения кортикостероидов). О нарушении функции коры надпочечников у этих женщин свидетельствовали также данные, полученные при обследовании до беременности (положительная проба с дексаметазоном в первой фазе менструального цикла). При данной патологии лабораторные методы исследования приобретают особенно большое значение, так как клинические проявления нарушения функции коры надпочечников у этих женщин были очень слабо выражены. У некоторых больных отмечалось снижение артериального давления и гликемической кривой, обращала на себя внимание мягкая консистенция матки, что можно было связать с повышенным синтезом прогестерона.

Патогенетически обоснованным методом лечения этих больных является применение кортикостероидов. Лечение обычно проводится меньшими дозами преднизолона, чем у женщин с гиперандрогемией. В течение 3—4 недель (иногда более длительно) применяется преднизолон внутрь по 5 мг в день, далее лечение прекращают или продолжают введение преднизолона по 2,5 мг в день. Более длительная терапия проводится в тех случаях, когда ранее имела место повторная гибель плода в третьем триместре беременности. В тех случаях, когда лечение начинали поздно (после 16—18 недель беременности) или же рано прекращали, исходы были неблагоприятными.

У 12 из 20 женщин с явлениями гиперпрогестеронизма беременность закончилась родами, которые протека-

ли нормально. У 3 женщин в связи со снижением экскреции эстриола при беременности 34—35 недель и некоторыми изменениями на ЭКГ и ФКГ плода беременность была закончена кесаревым сечением. У всех этих женщин предыдущие беременности закончились внутриутробной смертью плода. Перед операцией кесарева сечения беременным вводили гидрокортизон (100 мг внутримышечно). Кроме того, гидрокортизон в начале родовой деятельности применяли также у 4 женщин, которые во время беременности получили гормоны в дозах, значительно превышающих назначаемые обычно нами. Дети, родившиеся у этих женщин, имели нормальные показатели физического и функционального развития, ни у одного ребенка не было проявлений надпочечниковой недостаточности.

Анализ неудачных исходов беременности показал, что в большинстве случаев имелись ошибки в ведении этих больных. Чаще всего терапию начинали сравнительно поздно (при беременности 19—22 недели) или проводили неправильно (применение прогестерона и эстрогенов). Экскреция 17-КС и 17-ОКС у женщин с гиперпрогестеронизмом была в пределах нормы (иногда на нижней границе нормы). Экскреция прегнандиола вплоть до внутриутробной смерти плода почти у всех обследованных оставалась в пределах нормы. Известное практическое значение имеет осуществление патогенетически обоснованного лечения при привычном выкидыше, связанном с гиперандрогемией преимущественно яичникового генеза. Эта группа состояла из 22 беременных, что составляло 5,4% всех обследованных с привычным выкидышем. У 18 из них беременность закончилась родами.

Как было отмечено выше, для диагностики этой патологии вне беременности применяют эндоскопические методы исследования, а также нагрузочные пробы, позволяющие дифференцировать гиперандрогемию яичникового и надпочечникового генеза.

Отличительными особенностями женщин этой группы являются частые нарушения менструальной функции (нарушение ритма, постпонирующий цикл, гипо-, гиперменструальный синдром, альгоменорея). У 2 женщин до операции резекции яичников была вторичная аменорея. У 6 женщин нарушения менструального цикла наступили после самопроизвольного выкидыша.

Большинство исследователей отмечают, что при склерокистозных яичниках наблюдается бесплодие. Goldzieher, Green (1962) приводят следующие сводные данные с клинической характеристикой больных при склерокистозных яичниках: у 75% — бесплодие, у 56% — гирсутизм, у 47% — аменорея. Регулярный менструальный цикл имел место у 16% больных. У 19% оперированных по поводу склерокистозных яичников при лапаротомии обнаружены желтые тела. Следовательно, контингент обследованных нами больных, представляет в известной степени выборочную группу, так как у всех обследуемых нами женщин в прошлом были беременности, закончившиеся самопроизвольными выкидышами.

Следует отметить, что у некоторых больных, объединенных в эту группу, нельзя было исключить также и изменения функции коры надпочечников. О возможности нарушения функции коры надпочечников при синдроме склерокистозных яичников сообщают Е. И. Кватер, М. Л. Крымская (1961), Н. Т. Старкова, Е. В. Уранова (1963), М. Д. Моисеенко и соавторы (1964). М. Л. Крымская, Н. Т. Старкова (1963) подчеркивают, что при адрено-генитальном синдроме возможно одновременное нарушение функции яичников и коры надпочечников, при этом размеры яичников бывают несколько меньше, чем при «чистых формах» синдрома склерокистозных яичников. И. А. Мануилова (1966) отмечает, что при гиперплазии коры надпочечников возможен гипертекоз яичников, а при синдроме склерокистозных яичников в патологический процесс может вовлекаться кора надпочечников вследствие угнетения энзимных систем чрезмерным выделением яичниковых андрогенов.

Можно полагать, что при повторных выкидышах, когда клинические проявления гиперандрогемии нарастают, чаще наблюдается комбинированное нарушение функции яичников и коры надпочечников.

В эксперименте установлено, что введение андрогенов вызывает анатомические и функциональные изменения в яичниках (В. Г. Вартапетова, В. Г. Курдюкова, 1967). При привычном выкидыше, связанном с нарушением функции коры надпочечников, а также при гиперандрогемии преимущественно яичникового генеза несколько увеличенные и уплотненные яичники иногда ошибочно трактуются как изменения воспалительного характера. В связи с этим таким больным проводят

противовоспалительное лечение. Однако после такой терапии наступает ухудшение; нарушения менструальной функции становятся более выраженными. Применяемая этим больным вне беременности циклическая гормональная терапия с введением эстрогенов и прогестерона также не дает успеха. Таким образом, лечение женщин с гиперандрогемией должно быть строго дифференцированным.

У 13 женщин диагноз гиперандрогемии яичникового генеза был установлен при обследовании до беременности с применением нагрузочных проб с дексаметазоном, преднизолоном, АКГГ.

Что касается женщин, обследованных нами во время беременности, то о гиперандрогемии яичникового генеза мы судили на основании данных анамнеза и результатов обследования этих женщин вне беременности в других лечебных учреждениях, а также на основании экскреции гормонов во время беременности. У большинства обследованных женщин был гипертрихоз. Чаще оволосение отмечалось по белой линии живота и на бедрах, реже — на лице и молочных железах. Из других проявлений вирилизации следует отметить наличие акне, жирной кожи, гипертрофию клитора (у 2 женщин).

Для женщин этой группы гормональные соотношения характеризовались следующим: экскреция 17-КС и ДГА была на верхней границе нормы — соответственно $11,9 \pm 5,1$ мг/сутки ($P < 0,001$) и $1,0 \pm 0,43$ мг/сутки ($P < 0,001$). Экскреция прегнандиола в первом триместре беременности была несколько снижена. Экскреция эстриола, ХГ и КПИ у большинства была в пределах нормы.

Учитывая патогенез имеющихся нарушений и данные гормональных соотношений, мы считали целесообразным проводить этим больным те же схемы комплексного гормонального лечения, которые были выработаны и для женщин с привычным выкидышем, связанные с гипофункцией яичников, но без введения хориогонина.

В процессе лечения экскреция 17-КС, ДГА, а также ХГ существенно не изменялась, а экскреция прегнандиола нормализовалась. У женщин с повышенным КПИ этот показатель в процессе лечения снижался.

Течение беременности у каждой третьей обследуемой характеризовалось повышением возбудимости матки в «менструальные дни». Роды у всех женщин протекали

нормально. Выявленного снижения лактации отмечено не было.

Анализ случаев, закончившихся выкидышем, показал, что лечение этих женщин было либо поздно начато, либо вообще не проводилось.

Таким образом, на основании обследования 120 женщин с привычным выкидышем вследствие нарушения функции коры надпочечников и гиперандрогемии яичникового генеза можно отметить следующее. Для этих больных были характерны стертые клинические формы нарушения функции коры надпочечников. Так, проявления вирилизации, чаще в виде гипертрихоза, наблюдались у 71% женщин и у большинства были слабо выражены. У женщин с гиперпрогестеронизмом проявления вирилизации встречались редко. Прерывание беременности у женщин с нарушением функции коры надпочечников происходило чаще в более поздние сроки, чем при привычном выкидыше, связанном с гипофункцией яичников и функциональной недостаточностью эндометрия. При нарушении функции коры надпочечников часто встречалась повторная неразвивающаяся беременность. У женщин с гиперпрогестеронизмом иногда наблюдалась повторная внутриутробная смерть плода. Изменения гормональных соотношений при гиперандрогемии характеризовались повышением экскреции 17-КС, ДГЛ, прегнантриола, прегнандиола и эстриола. Экскреция ХГ была в пределах нормы или несколько повышена (у 40% больных), КПИ у большинства женщин был в пределах нормы. У женщин с гиперпрогестеронизмом наиболее характерно было повышение экскреции прегнандиола.

Ранняя диагностика и патогенетически обоснованная терапия дали нам возможность сохранить беременность у 84% женщин, страдающих привычным выкидышем и нарушением функции коры надпочечников (гиперандрогемия). По нашим данным, единственным патогенетически обоснованным лечением для рассматриваемого контингента больных является применение преднизолона. В случае клинических проявлений начавшегося выкидыша показано также введение эстрогенов. Применение прогестерона, как правило, противопоказано и часто способствует возникновению неразвивающейся беременности. В процессе лечения у больных наступала нормализация гормональных соотношений, характеризующая

ся снижением экскреции 17-КС, ДГА (при гиперандрогенемии), снижением повышенной экскреции прегнандиола, прегнантриола и эстриола (при гиперандрогенемии и гиперпрогестеронизме).

У женщин с гиперандрогенемией преимущественно яичникового генеза часто встречались проявления вирилизации, нарушения менструального цикла и снижение генеративной функции. Гормональные соотношения у этих женщин характеризовались снижением экскреции прегнандиола. Экскреция 17-КС, ДГА, эстриола и ХГ обычно была в пределах нормы. При этой форме патологии положительные результаты получены при применении прогестерона и эстрогенов (диэтилстильбэстрол).

У женщин с привычным выкидышем, связанным с нарушением функции коры надпочечников или гиперандрогенемией яичникового генеза, определение экскреции прегнандиола и 17-КС является наиболее важным диагностическим тестом, позволяющим выявить причину выкидыша и наметить патогенетически обоснованную терапию.

Глава VI

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В настоящее время не вызывает сомнений большое значение нормальной структуры перешейка и шейки матки для физиологического течения беременности и родов. В период беременности эти отделы матки образуют как бы «затвор» (жом), способствующий удержанию в полости матки развивающегося плодного яйца. С 16—17 недель беременности полость перешейка расширяется и он принимает участие в образовании плодовместилища, а внутренний зев и канал шейки сохраняются. По поводу структуры истмуса, а также его верхней и нижней границ в литературе существуют разноречивые мнения.

Schöder (1886) считал, что истмус представляет собой участок матки, расположенный выше внутреннего зева. По мнению Я. В. Вербова (1913, 1924), истмус во время беременности превращается в нижний маточный сегмент; он является самостоятельным отделом матки с определенными макро- и микроскопическими границами и функциональными особенностями; нижний сегмент матки принимает активное участие в родовом процессе. Aschoff (1905) также полагал, что в небеременной матке можно выделить три части: тело, перешеек и шейку. Нижний сегмент матки соответствует растянутому во время родов перешейку.

По мнению Vandl (1876), в матке небеременной женщины истмический отдел отсутствует и он образуется из верхнего отдела шейки матки только во время беременности.

В. С. Груздев (1950) отмечал, что разноречивое мнение о перешейке объясняется затруднениями в установлении точной границы между шейкой и телом матки. По его мнению, эта граница соответствует: а) расположению дна пузырно-маточной впадины; б) месту вхождения маточной артерии в толщу мускулатуры матки;

в) области перехода цервикального канала в полость матки; г) тому месту, где в слизистой оболочке исчезают железы шейки и появляются железы, типичные для тела матки.

Перешеек отличается от шейки матки не только по строению слизистой оболочки, но и по содержанию мышечных и соединительнотканых элементов. Ближе к телу матки ткань шейки делается богаче мышечными элементами.

Основная роль в удержании плодного яйца в матке принадлежит мышечному жому, расположенному в области внутреннего зева. Таким образом, можно считать установленным, что перешеек — это часть матки, находящаяся между ее телом и шейкой. Длина перешейка равна в среднем 1 см. Просвет перешейка представляет собой канал, сверху переходящий в полость тела матки, а снизу — в цервикальный канал.

Современные научные исследования позволили установить особенности функционального состояния истмического отдела в зависимости от фаз менструального цикла. А. Л. Каплан и соавторы (1967) обнаружили снижение тонуса истмического отдела в фолликулиновой фазе менструального цикла и повышение его в прогестероновой фазе. Это сужение характерно и для ранних сроков беременности. Сужение истмуса и внутреннего зева происходит под влиянием прогестерона и представляет собой механизм, способствующий удержанию в полости матки развивающегося плодного яйца.

Еще в конце прошлого и в начале настоящего столетия были опубликованы исследования о возможности самопроизвольного прерывания беременности в связи с повреждением шейки матки (Olthausen, Schwarz — цит. по Hervet, 1961). Palmer и Lacomme (1948), Lasch (1960) описали синдром зияния шейки матки, возникший вследствие родовых травм и повреждений во время абортов. По мнению авторов, несостоятельность шейки матки способствует преждевременному прерыванию беременности, так как плодное яйцо не находит необходимой опоры в нижнем отделе матки.

Различают три типа истмико-цервикальной недостаточности: органическую (структурную или травматическую), функциональную и врожденную. Наиболее часто встречается первый тип истмико-цервикальной недостаточности, возникающий в результате повреждения ист-

мического отдела и шейки матки при искусственных абортах и осложненных родах. Органическая травматическая недостаточность легко выявляется при рентгенологическом исследовании вне беременности (см. подробнее в главе II).

Второе место по частоте занимает функциональный тип истмико-цервикальной недостаточности, возникающий в связи с дефицитом половых гормонов, структурными особенностями, присущими инфантилизму, пороками развития матки. При этом типе недостаточности клинические и рентгенологические (гистерография) признаки несостоятельности истмуса часто неотчетливо выражены. Клинически они проявляются обычно в период беременности. Для распознавания функциональной истмико-цервикальной недостаточности применяют специальную пробу (см. главу II).

Врожденная истмико-цервикальная недостаточность встречается крайне редко, и большинство авторов этот вид патологии относят к функциональной недостаточности.

Частота истмико-цервикальной недостаточности среди причин прерывания беременности изучена недостаточно. При рентгенологическом исследовании 650 небеременных женщин, страдающих недонашиванием беременности, мы обнаружили расширение истмико-цервикального отдела у 34% женщин. К рентгенологическим признакам данной патологии относятся расширение истмуса (свыше 0,4 см), зияние внутреннего зева и цервикального канала. При выраженной истмико-цервикальной недостаточности просвет перешейка и цервикального канала достигает 1,5—2 см (рис. 12). Функциональная истмико-цервикальная недостаточность рентгенологически характеризуется сужением перешейка на фоне адrenaлино-прогестероновой пробы. Мы отметили, что у женщин с привычным выкидышем в поздние сроки беременности значительно чаще встречается органическая (травматическая) истмико-цервикальная недостаточность. У некоторых женщин истмико-цервикальная недостаточность сопутствует внутриматочным сращениям или порокам развития матки. Функциональная истмико-цервикальная недостаточность встречается значительно реже, чем травматическая.

При исследовании женщин во время беременности явные признаки истмико-цервикальной недостаточности

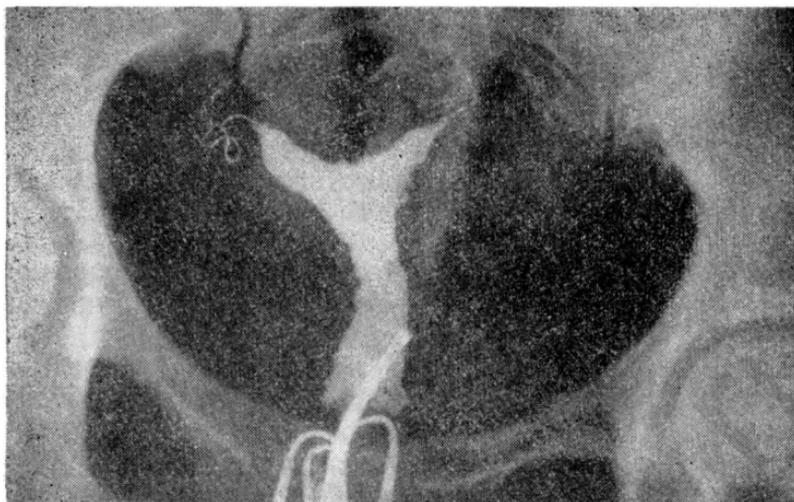


Рис. 12. Гистерограмма больной П. Расширение истмуса и цервикального канала (исследование проведено во второй фазе менструального цикла).

проявляются чаще, чем при рентгенологическом исследовании небеременных женщин.

Среди причин возникновения органической истмико-цервикальной недостаточности основное место занимают искусственное прерывание первой беременности и травмы истмического отдела и шейки матки в процессе выскабливания по поводу самопроизвольного прерывания беременности. Реже недостаточность истмического отдела и шейки матки возникает после родов крупным плодом, кесарева сечения в нижнем сегменте матки, при наложении акушерских щипцов и проведении других родоразрешающих операций.

Клинические признаки прерывания беременности при истмико-цервикальной недостаточности. Прерывание беременности при истмико-цервикальной недостаточности обычно сопровождается мало выраженными клиническими симптомами. При угрожающем и начавшемся выкидыше боли нередко полностью отсутствуют. Первые мало выраженные симптомы появляются лишь при значительном раскрытии цервикального канала и введении плодного пузыря в его просвет. При этом женщины отмечают ощущение тяжести и давления внизу живота,

незначительные боли тянущего характера в поясничной области. Отмечается также ощущение «полноты» и «комка» во влагалище, некоторые женщины жалуются на учащенные позывы к мочеиспусканию. Иногда из половых путей появляются жидкие слизистые или водянистые выделения. При прогрессирующей отслойке плодного яйца могут появиться сукровичные выделения из половых путей.

После появления этих симптомов начавшегося выкидыша происходит разрыв плодных оболочек, излитие околоплодных вод и изгнание самого плодного яйца. Обычно это сопровождается выраженными болевыми ощущениями. Прерывание беременности часто происходит по типу полного аборта и обычно завершается быстро.

Для истмико-цервикальной недостаточности характерно прерывание беременности во втором триместре, чаще всего после 13—14 недель. Это связано с тем, что по мере увеличения объема плодного яйца и повышения внутриматочного давления происходит внедрение плодного пузыря в полость несостоятельного перешейка и канала шейки матки. В связи с нарушением физиологической функции истмуса и внутреннего зева (отсутствие жома) нижний полюс плодного яйца не находит для себя необходимой опоры в области перешейка матки. В ранние сроки беременности выкидыш наблюдается реже в связи с небольшим объемом плодного яйца, располагающегося выше перешейка. Важным клиническим признаком истмико-цервикальной недостаточности является зияние наружного зева и всего цервикального канала (нередко при этом наблюдаются глубокие разрывы и деформация шейки матки). При исследовании пальцем (в динамике) определяется постепенное увеличение зияния цервикального канала и внутреннего зева. При дальнейшем раскрытии внутреннего зева происходит быстрая отслойка нижнего полюса плодного яйца и внедрение его в цервикальный канал.

Таким образом, основными клиническими признаками прерывания беременности при истмико-цервикальной недостаточности являются: малая болезненность и отсутствие выраженных болевых ощущений и других симптомов начинающегося аборта; прерывание беременности во втором триместре; прогрессирующее раскрытие цервикального канала и внутреннего зева.

Хирургические методы лечения истмико-цервикальной недостаточности во время беременности. Различные виды хирургического вмешательства вне беременности, трахелопластика, истморрафия, электрокоагуляция не получили при истмико-цервикальной недостаточности широкого применения.

Во второй половине XX века были предложены методы хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности во время беременности. Shirodkar (1955) впервые разработал и применил хирургический метод лечения недостаточности шейки матки во время беременности. Предложенная им операция сводится к наложению циркулярного шва на шейку матки в области внутреннего зева после предварительного рассечения слизистой оболочки влагалища и смещения кверху мочевого пузыря. В качестве материала для шва можно использовать полоски широкой фасции бедра, нейлоновые и кетгутовые нити. С помощью иглы Дешампа нить или фасциальную пластинку размером $10 \times 2,5$ см проводят под слизистой оболочкой влагалища после ее предварительного рассечения в переднем и заднем сводах. Свободные концы нити завязывают таким образом, чтобы узел располагался в переднем своде. Чтобы предупредить соскальзывание шва, нить проводят сзади через ткань шейки. Слизистую оболочку восстанавливают отдельными кетгутовыми узловыми швами (рис. 13, а, б, в, г). Операция производится под общим обезболиванием; после операции женщины должны находиться в стационаре не менее 2 недель. По данным Shirodkar, после операции в области истмуса образуется рубец. Если для сужения истмуса применяют фасцию, то образующийся рубец бывает настолько плотным, что часто препятствует родоразрешению через естественные родовые пути. В связи с этим все женщины после операции были родоразрешены с помощью кесарева сечения. Поэтому автор предпочитает применение капроновой нити, хромированного кетгута, нити мерсилена.

За период с 1954 по 1967 г. автор оперировал 421 беременную. Благоприятные результаты получены у 81% женщин. К сожалению, автор не сообщил об осложнениях в послеоперационном периоде, о течении беременности, родов и о состоянии детей.

В настоящее время опубликовано много сообщений о различных хирургических методах лечения недоста-

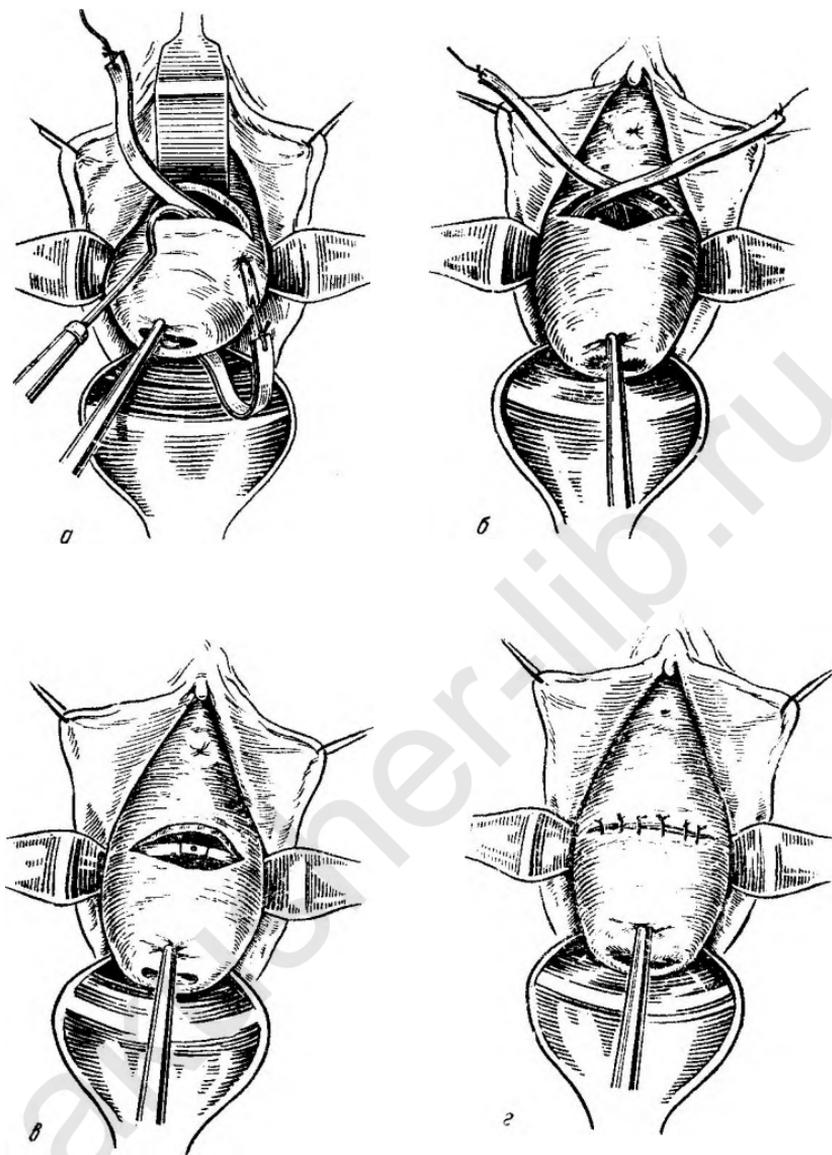


Рис. 13. Операция при истмико-цервикальной недостаточности по методу Широкара.

а — рассечение стенки влагалища в переднем и заднем сводах и проведение фасциальной ленты; *б* — сближение концов фасциальной ленты; *в* — сужение истмического отдела матки; *г* — наложение швов на стенку влагалища.

точности шейки матки. По существу речь идет о модификациях операции, предложенной ранее Shirodkar. Antoine (1959), Picot и соавторы (1958) иссекали широкую фасциальную полосу (12,5×5 см), складывали ее по длине и закрепляли тонкими шелковыми швами. Brodsky и Greenstein (1961) применяли полоски не только гомогенной, но и гетерогенной фасции.

В последнее время эти авторы используют мерсиленовые нити, которые в конце беременности можно не удалять; роды у всех женщин заканчивались кесаревым сечением.

Для сужения шейки матки в области внутреннего зева применяли нейлоновые или шелковые нити, кетгут, стальную проволоку. Благоприятные результаты были получены в 56—78%. К сожалению, нередко авторы ограничивались только сообщением о благоприятных результатах операции, не приводя данных о течении беременности, родов и послеродового периода, а также характере возникающих осложнений.

Brandy, Peterson (1961), Gregoire (1960) рекомендуют производить операцию не ранее 12—13 недель беременности. При производстве операции в эти сроки у 36 женщин беременность удалось сохранить у 23.

Tsoutsoulopoulos, Parathangsson (1964) считают оптимальным сроком для операции 18 недель беременности. У всех 12 оперированных в этот срок женщин беременность закончилась срочными родами. Pokonny (1964) производил операцию в начале второго триместра беременности. Было оперировано 214 беременных, из них у 118 беременность закончилась родами в срок.

Таким образом, в литературе нет единого мнения в отношении оптимальных сроков беременности для хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности. Рекомендации оперировать в 18—27 недель недостаточно обоснованы, потому что к этому сроку уже происходит обычно значительное расширение перешейка и шейки матки. Кроме того, следует учитывать также известную частоту прерывания беременности в более ранние сроки беременности. Операции в ранние сроки беременности являются достаточно эффективными, но сопряжены с длительным пребыванием шва на шейке матки. Мы считаем, что срок наложения кругового шва должен определяться индивидуально в зависимости от времени возникновения клинических проявлений истми-

ко-цервикальной недостаточности. По нашим наблюдениям, прямой зависимости между сроком наложения шва и числом осложнений не наблюдается.

Многие авторы приводят данные о непосредственных хороших результатах хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности. Сохранение беременности у 70—80% женщин, оперированных по методу Широкара, отметили Russo и Palermi (1965). Однако авторы отметили и возникновение ряда осложнений (амнионит, разрыв оболочек плодного пузыря и др.). Описаны прорезывание швов и их рассасывание, разрывы шейки матки, отслойка плаценты, кровотечение, восходящая инфекция и некоторые другие осложнения (Picot и соавт., 1959; Shirodkar, 1955; Schneider, 1964, и др.) Иногда возникает необходимость повторного наложения швов в связи с отсутствием положительного эффекта от первого вмешательства.

В 1957 г. Mac Donald предложил свою модификацию операции по поводу истмико-цервикальной недостаточности. Автор производил сужение внутреннего зева наложением кисетного шва без разрезания слизистой оболочки влагалища в области сводов. Шов удаляли на 38-й неделе беременности. В качестве «шовного материала» автор применял хромированный кетгут или шелк. Концы нити завязывались узлом в переднем своде влагалища (рис. 14, а, б). После операции в течение 3—7 дней женщинам назначали постельный режим. Для устранения повышенной возбудимости матки применяли препараты морфия. Из 70 оперированных женщин положительные результаты были получены у 33 беременных: у 6 беременных шов прорезался, в связи с чем операция производилась повторно.

В последующем операция Макдональда подвергалась некоторым изменениям. Эти изменения заключались в том, что использовались другие материалы для шва (крученый шелк, двойные дакроновые нити) и изменялся способ наложения шва. Wawguk (1964) проводил двойную шелковую нить через толщу шейки матки, не прокалывая слизистую оболочку цервикального канала. Положительные результаты получены у 71% оперированных. Автор рекомендует после операции производить осмотр шейки матки не менее 2 раза в неделю, чтобы своевременно установить начало прорезывания швов или «сползание» их с шейки.

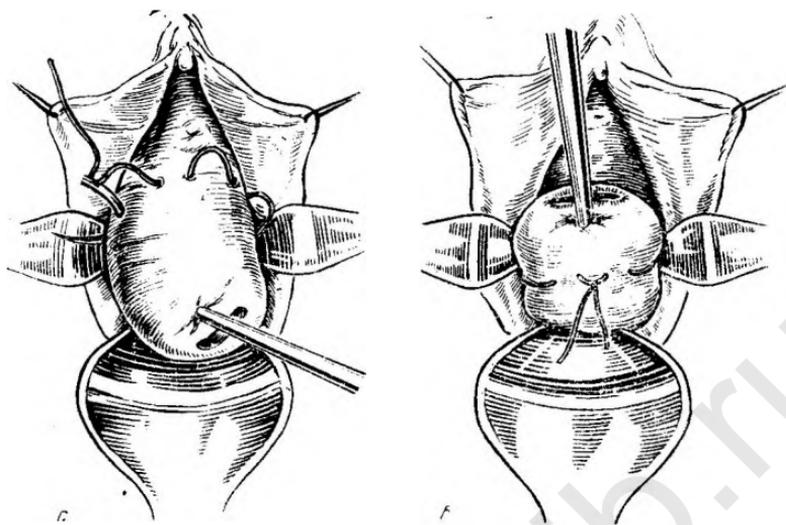


Рис. 14. Операция при истмико-цервикальной недостаточности по методу Макдональда.

а — наложение кисетного шва путем многократного прокалывания стенки влагалища; б — сужение истмического отдела матки стягиванием кисетного шва

Нудговица и соавторы (1967) оперировали 24 беременных по видоизмененной методике Макдональда с наложением на шейку матки двойного кисетного шва. У 66,6% женщин беременность удалось сохранить.

Нами (А. И. Любимова, 1965, 1967) был разработан и предложен относительно простой способ оперативного лечения истмико-цервикальной недостаточности. Сущность метода заключается в сужении истмической части матки в области внутреннего зева с помощью нити из медной проволоки, находящейся в полиэтиленовом чехле, без рассечения слизистой оболочки влагалища. Методика операции заключается в следующем. Шейку матки обнажают с помощью зеркал, щипцами Мюзю захватывают отдельно переднюю и заднюю губы и подтягивают их кпереди. Под контролем пальца в области прикрепления крестцово-маточных связок накладывают капроновый или шелковый шов, захватывая не только слизистую оболочку, но и мышечную ткань шейки матки (рис. 15, а). В случае выпячивания плодного пузыря его заправляют за внутренний зев пальцем, введенным

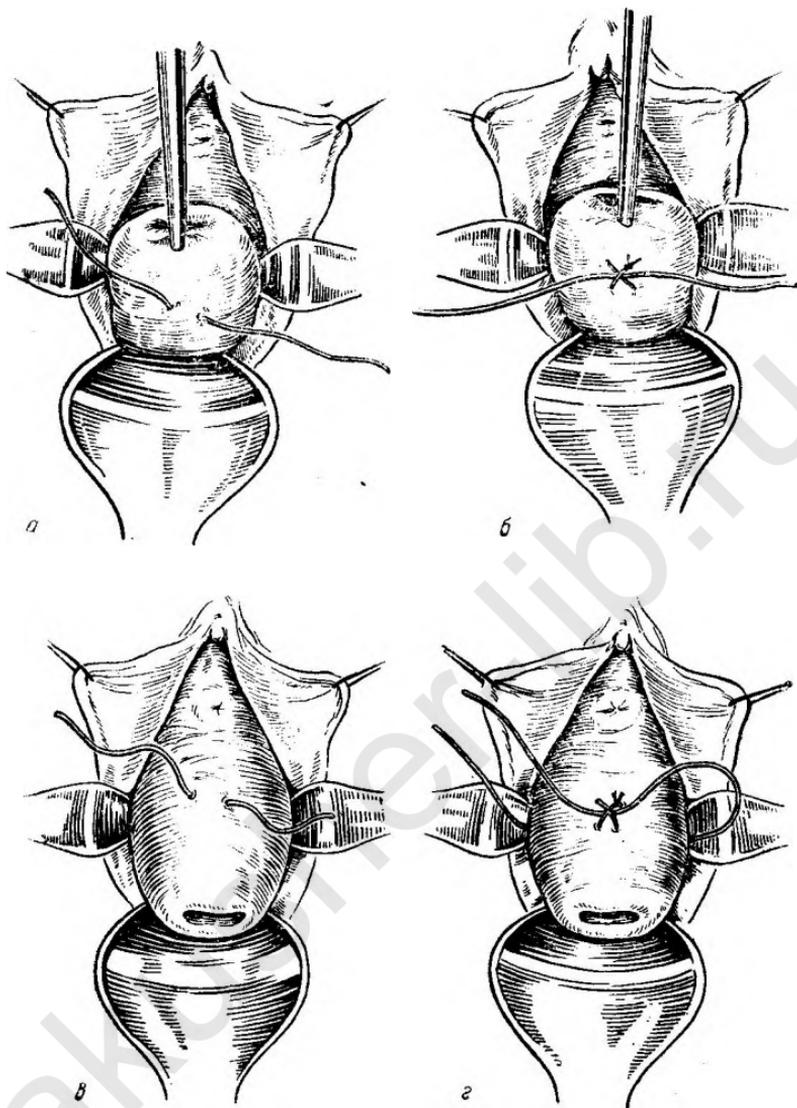


Рис. 15. Операция при истмико-цервикальной недостаточности по способу А. И. Любимовой.

а — задняя губа шейки матки захвачена щипцами Мюзо, шейка подтянута вперед; на шейку матки в области прикрепления крестцово-маточных связок наложен шелковый шов; *б* — нить медной проволоки в полиэтиленовой оболочке фиксирована шелковой лигатурой *в* — в переднем своде наложен второй шелковый шов на уровне первого; *г* — свободный конец нити медной проволоки перемещен в передний свод и фиксирован;

д — свободные концы нити медной проволоки затянуты и завязаны.

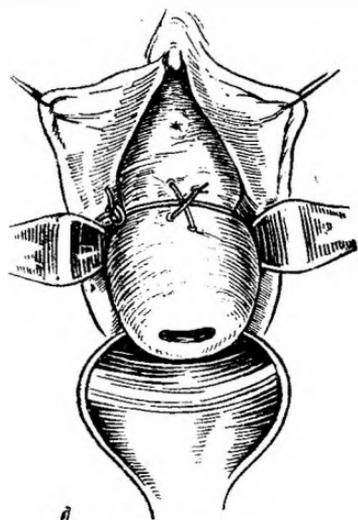


Рис. 15 (продолжение).

в цервикальный канал. Наложенный шов завязывают двумя узлами, после чего между концами нити помещают медную проволоку, находящуюся в полиэтиленовой оболочке. Концы капроновой, или шелковой нити над проволокой завязывают тремя хирургическими швами (рис. 15, б). После фиксации проволоки в заднем своде влагалища шейку матки смещают книзу. В переднем своде накладывают второй фиксирующий капроновый или шелковый шов, концы которого завязывают двумя узлами (рис. 15, в). Свободный конец медной проволоки правой рукой перемещают в передний влагалищный свод, шов фиксируют ранее наложенной второй капроновой или шелковой лигатурой на уровне первого шва (рис. 15, г). После фиксации нити из медной проволоки в переднем и заднем своде шейки матки смещают кзади и влево, концы проволоки завязывают тремя узлами. При этом внутренний зев суживается до 0,3—0,4 см (рис. 15, д). Таким образом, круговой шов, суживающий область внутреннего маточного зева до 0,3—0,4 см, располагается на поверхности влагалищной шейки матки, прочно удерживаясь здесь фиксирующими швами.

В области наложения щипцов Мюзо иногда появляется небольшое кровотечение, легко устранимое введением во влагалище рыхлого марлевого тампона (на 30 минут). Возможное расслабление кругового шва устраняется путем простого подкручивания проволоки. После операции наблюдался отек периферического отдела шейки матки, который, постепенно уменьшаясь, все же оставался до конца беременности. При повышенной возбудимости матки один из узлов фиксирующего (капронового или шелкового) шва может развязаться, причем круговой шов сползает с шейки. В таких случаях после соответствующей обработки влагалища и шейки матки концы развязавшейся лигатуры легко захватить зажимом, подтянуть кпереди, причем, чтобы вновь не

прокалывать шейку матки, под узел ранее наложенной фиксирующей лигатуры следует подвести с помощью хирургической иглы новую капроновую нить, которой вновь фиксируют круговой проволочный шов.

Предложенный нами способ существенно отличается от операции, предложенной Shirodkar. Дело в том, что Shirodkar вскрывал слизистую оболочку сводов влагалища, смещая мочевой пузырь кверху, при этом нередко наблюдалось довольно значительное кровотечение. Круговой шов располагался под слизистой оболочкой. При расслаблении его операцию приходилось повторять. При снятии кругового шва нередко встречались затруднения в связи с его расположением под слизистой оболочкой. В случаях нарушения целостности ткани шейки матки своевременно предотвратить надрыв шейки матки было практически невозможно. Операцию приходилось производить под наркозом.

По нашей методике (А. И. Любимова, 1967) слизистая оболочка влагалища не вскрывается, многократно не прокалывается, а мочевой пузырь не смещается. Вследствие этого кровотечения обычно не бывает. Круговой шов располагается на поверхности слизистой оболочки.

Возникающее иногда расслабление кругового шва устраняется путем простого подкручивания проволоки мягким зажимом. Нарушение целостности ткани шейки можно устранять своевременно, так как шов располагается на поверхности слизистой оболочки.

При операциях по поводу истмико-цервикальной недостаточности с целью обезболивания большинство авторов вводили больным тиопентал-натрия. Мы считаем применение барбитуратов нецелесообразным, потому что они легко проникают через плаценту, накапливаются в центральной нервной системе, печени, почках и селезенке плода и могут оказывать токсическое действие.

Мы производили операцию под пресакральной анестезией 0,25% раствором новокаина (150—200 мл) или под ингаляционным наркозом закисью азота с кислородом.

Во время беременности показаниями к хирургическому вмешательству служат:

1. Органическая истмико-цервикальная недостаточность, доказанная рентгенологически (до наступления беременности).

2. Клинические признаки прогрессирующей истмико-цервикальной недостаточности при настоящей беременности. Если у женщины имелись в анамнезе самопроизвольные выкидыши в поздние сроки беременности (или были преждевременные роды), то показания к оперативному вмешательству следует расширить и применять его при первых проявлениях истмико-цервикальной недостаточности (дряблость шейки матки и др.).

Противопоказаниями к хирургическому лечению истмико-цервикальной недостаточности являются:

1. Заболевания и патологические состояния, при которых сохранение беременности противопоказано (тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, почек и печени, а также инфекционные и психические заболевания).

2. Воспалительные заболевания половых органов.

3. Деформация шейки матки.

4. Чистота влагалищной флоры III и IV степени и наличие патогенного стафилококка в отделяемом из цервикального канала.

5. Повышенная возбудимость матки, не снижающаяся под действием медикаментозных средств.

6. Осложнения беременности кровотечением или тяжелым токсикозом.

По вышеописанному способу нами было оперировано 290 женщин. Клинические проявления истмико-цервикальной недостаточности у обследованных заключались в следующем. У 112 беременных были жалобы на слабые непостоянные боли внизу живота и в поясничной области, у 64 имелись ощущения «покалывания» и «давления» во влагалище, у 16 — частые позывы к мочеиспусканию; повышенная возбудимость матки отмечалась у 40 беременных, 58 женщин жалоб не предъявляли.

После 13—14 недель беременности у большинства женщин проявлялся еще один признак, характерный для истмико-цервикальной недостаточности, — изменение консистенции шейки матки (шейка становилась дряблой).

У 99 женщин наблюдалось значительное укорочение шейки матки и раскрытие ее до 3—4 см; у 30 из них имело место пролабирование плодного пузыря в цервикальный канал. У 110 женщин отмечено раскрытие и укорочение шейки матки до 2—3 см, у 58 — до 1,5 см. Указанные изменения шейки матки были выявлены при наблюдении в динамике.

В ранние сроки беременности (до укорочения и раскрытия шейки матки) были оперированы 23 женщины. Истмико-цервикальная недостаточность была устранена у всех женщин рентгенологически до наступления настоящей беременности.

До лечения истмико-цервикальной недостаточности у всех женщин отмечалось резкое повышение биоэлектрической активности матки. На гистерограммах в основном преобладали большие волны биоэлектрической активности. Показатели биоэлектрической активности матки (БАМ) (амплитуда, частота волн за 10 минут исследования, продолжительность одного колебания и амплитуда волн на глубокий вдох) до хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности были в 2—2¹/₂ раза выше уровня, характерного для нормально протекающей беременности.

После предварительно проведенного обследования и применения средств, снижающих возбудимость матки, все беременные подвергались оперативному лечению по описанному выше методу.

У 26 женщин (9%) срок беременности составлял 11—12 недель, у 192 (66%) — 13—27 недель, у 72 (25%) — 28—32 недели. Во время операций осложнений не было.

Всем женщинам в первый день после операции назначали постельный режим, на 2-й день больным разрешали вставать.

Строгий постельный режим соблюдался в тех случаях, когда операция производилась при значительном раскрытии шейки матки, выраженном пролабировании плодного пузыря, а также при вмешательствах после 26 недель беременности в связи с усилением сократительной деятельности матки.

Для уменьшения давления подлежащей части и плодного пузыря на нижний сегмент матки ножной конец кровати у этих женщин до и после операции поднимали на 25—30 см. В таком положении беременные находились в течение около 10—14 дней. После операции для снижения повышенной возбудимости матки применяли 25% раствор сернокислого магния (по 10 мл через 4—6 часов внутримышечно в течение 5—6 дней), свечи с папаверином (0,04 г). Благоприятный результат мы получали также при применении порошков следующего состава: пирамидон 0,2 г, бромистый натрий 0,2 г и папаверин 0,02 г.

Важнейшим элементом лечения невынашивания беременности мы считаем психотерапию. Большое значение имеет устранение чувства напряжения, страха и опасений, разъяснение зависимости успеха операции от поведения больной, ее уверенности в благоприятном исходе лечения.

В первые 5—6 дней после операции следует обрабатывать влагалище раствором перекиси водорода и борглицерина.

В результате проведенной операции и правильного ведения послеоперационного периода у беременных обычно скоро исчезали клинические симптомы угрожающего выкидыша, снижалась возбудимость матки. При регистрации биоэлектрической активности матки отмечалось исчезновение высокоамплитудных волн, характерных для повышенной возбудимости матки, изредка появлялись малые волны, типичные для нормальной беременности.

При правильном течении послеоперационного периода пациенток обычно выписывали на 10—14-й день после операции.

Более 3 недель находились в стационаре только те женщины, которым производились вмешательства при пролабировании плодного пузыря, значительном раскрытии шейки матки и при повышенной возбудимости матки.

После выписки из стационара все беременные находились под нашим наблюдением. Повторной госпитализации подвергались женщины в срок прерывания предыдущих беременностей («критические сроки» беременности), при беременности 27—28 недель, а также 38 недель (для снятия круглого шва).

Наши наблюдения показывают, что при сроке беременности 27—28 недель у большинства женщин возникают клинические признаки прерывания беременности: тянущие боли внизу живота, ощущение сокращения матки, чувство «давления» во влагалище. При пальпации матка быстро сокращается, длительно сохраняя повышенный тонус, биоэлектрическая активность ее повышается.

Длительность пребывания шва на шейке матки была различной в зависимости от времени его наложения и особенностей течения беременности. У большинства женщин круговой шов находился на шейке матки

в течение 11—20 недель, реже более 20 недель. У оперированных в более поздние сроки беременности длительность пребывания кругового шва на шейке матки уменьшалась до 8—10 недель в связи с необходимостью удаления его в 38 недель. В редких случаях шов снимали досрочно в связи с начавшимся выкидышем или преждевременными родами. Во всех случаях снятие шва происходило без каких-либо затруднений.

Влагалищная часть шейки в течение всего послеоперационного периода оставалась слегка отечной и имела цианотичную окраску, что являлось результатом сдавливания круговым швом мягких тканей истмического отдела шейки матки. У 6 беременных в связи со значительным сдавливанием тканей на шейке матки образовался пролежень небольших размеров.

У 12 женщин во время родов на месте кругового шва произошел поперечный надрыв шейки матки. У 3 женщин во время беременности произошел отрыв части шейки матки в области образовавшейся борозды; на протяжении всей беременности у них наблюдалась резко повышенная возбудимость матки. У всех этих женщин роды были быстрыми (общая продолжительность менее 5 часов), а имеющийся рубец в области наложения кругового шва препятствовал нормальному раскрытию шейки матки. Эти осложнения возникали в начале проводимой работы, до применения нами профилактического введения лидазы. Лидазу (128 единиц в 10 мл 0,25% раствора новокаина) вводили под слизистую оболочку шейки матки в области образовавшегося уплотнения. Раствор лидазы применяли после снятия кругового шва ежедневно в течение 4—5 дней. Под влиянием лидазы ткань шейки матки становилась более мягкой во всех ее отделах. У женщин, которым профилактически вводили лидазу, поперечные надрывы шейки матки не наблюдались. Боковые разрывы шейки возникали не чаще, чем у первородящих женщин без вмешательств на шейке матки.

Беременность у большинства больных (80,5%) протекала без осложнений, у 10,2% произошли преждевременные роды, у 5,4% — выкидыши.

Роды у оперированных нами женщин отличались некоторыми особенностями: быстрым течением периода раскрытия и относительно малой болезненностью схваток. Средняя продолжительность родов составила

8,3 часа, а у первородящих контрольной группы — 13,8 часа ($P=0,005$). Уменьшение продолжительности родов происходило за счет укорочения периода раскрытия. Продолжительность первого периода родов у женщин исследуемой группы составляла 7,6 часа, а у женщин контрольной группы — 13,3 часа.

Таким образом, период раскрытия у женщин исследуемой группы был значительно короче, чем в контроле ($P=0,001$). Продолжительность периода изгнания у большинства оперированных (66,65%) была в пределах 30 минут. В контрольной группе такая же продолжительность периода изгнания имела место у 52,6% рожениц.

Продолжительность третьего периода родов 1 час и более у оперированных женщин (5,1%) встречалась чаще, чем в контрольной группе (1,05%). Таким образом, у оперированных женщин роды протекали ускоренно. Это можно объяснить функциональными особенностями перешейка и шейки матки. После снятия кругового шва проходимость цервикального канала и зияние внутреннего зева восстанавливаются очень быстро. Поэтому при энергичной сократительности деятельности матки сглаживание и раскрытие шейки происходит очень быстро.

Наиболее частыми осложнениями в родах после операции являются травмы шейки матки (поперечные надрывы, боковые разрывы). Если учесть даже незначительные надрывы шейки матки, то процент таких случаев достигает 46,16. Все травмы шейки матки были ликвидированы непосредственно после родов.

Преждевременное излитие вод, асфиксия плода, кровотечение в третьем периоде и после родов наблюдались у оперированных женщин не чаще, чем в контрольной группе.

Частота родоразрешающих операций у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью была несколько больше (13,9%), чем в контрольной группе (6,3%). Это объясняется тем, что кесарево сечение производилось по более широким показаниям, чем обычно, в связи с неблагоприятным акушерским анамнезом и пожилым возрастом первородящих. Частота наложения акушерских щипцов (0,5%), вакуум-экстракции (1%), экстракции плода за тазовый конец (0,5%) не превышала таковой в других родовспомогательных учрежде-

ниях Москвы. Послеродовой период у большинства женщин, родивших самостоятельно и разрешенных при помощи акушерских операций, протекал без осложнений.

У 3,5% женщин возникли послеродовые заболевания. Нельзя конечно, исключить, что в отдельных случаях в возникновении послеродовых осложнений известное значение могла иметь и длительность пребывания на шейке матки кругового шва. Однако большинство женщин, у которых круговой шов длительно находился на шейке матки, не имели послеродовых осложнений.

У новорожденных были нормальные весо-ростовые и функциональные показатели. Обращает на себя внимание значительный процент крупных детей (4000 г и более), что можно объяснить особенностями режима беременных (длительное пребывание в состоянии покоя, нередко усиленное питание).

Таким образом, данные литературы и собственные наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности операции наложения кругового шва во время беременности у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью. Однако имевшие место осложнения после этой операции (случаи поперечного надрыва шейки матки), а также невозможность выполнения этой операции при значительной деформации шейки матки и необходимость постоянного контроля за состоянием шейки матки послужили поводом для изучения более простых и не менее эффективных и доступных для широкой практики методов операции.

Хирургическое лечение истмико-цервикальной недостаточности путем зашивания наружного зева. Наряду с операциями, направленными на устранение зияния внутреннего зева путем наложения кругового шва, были предложены методы лечения истмико-цервикальной недостаточности путем зашивания наружного зева шейки матки. Hall (1956) предложил зашивать наружный зев матки, используя нейлоновые нити. Чтобы предотвратить прорезывание швов, нити завязывали на специальных резиновых трубках.

W. Baden и E. Baden (1957) накладывали кетгутовые швы на шейку матки в области наружного зева после иссечения слизистой оболочки.

В дальнейшем эти авторы модифицировали свою операцию. В области передней и задней стенок шейки матки они иссекали лоскут ткани шириной 1—1,5 см,

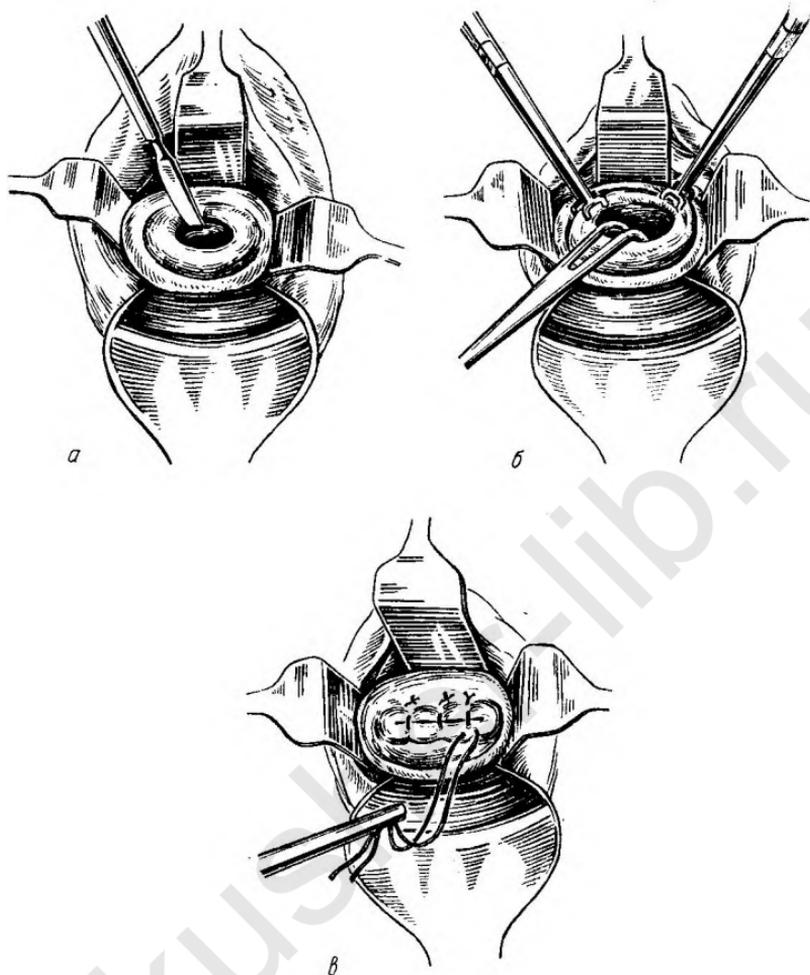


Рис. 16. Различные способы зашивания наружного зева при истмико-цервикальной недостаточности.

а — иссечение слизистой оболочки вокруг наружного зева по методу Сенди; *б* — соскоб слизистой вокруг наружного зева; *в* — зашивание наружного зева. края лоскута сшивали в передне-заднем направлении. Образовавшийся «мостик» препятствовал раскрытию шейки, удерживая плодные оболочки. Из 8 беременных, оперированных по этой методике, положительный результат был получен у 5.

Szendí (1961) предложил операцию полного зашивания наружного зева шейки матки. Для этого вокруг наружного зева иссекают слизистую оболочку шириной 0,5 см (рис. 16, *а*), после чего переднюю и заднюю губу

соединяют между собой отдельными шелковыми или кетгутовыми швами. После операции в области наружного зева образуется рубец, который перед родами раскрывают скальпелем или (при наличии отверстия) раскрывают браншей корнцанга. Из 82 оперированных автором женщин у 43 беременность закончилась родами в срок, у 17 — преждевременными (из них у 3 — нежизнеспособным плодом), у 22 женщин произошел выкидыш. Таким образом, положительный результат операции был получен у 70% беременных. Из осложнений Szendi отмечает преждевременную отслойку плаценты (у 14% беременных), вызванную неудачной попыткой снять родовую деятельность при закрытом наружном маточном зеве.

По методу Сенди мы оперировали 182 женщин, имевших ранее многократные выкидыши и преждевременные роды. Большинство из них (154 из 182) оперированы при сроке беременности 13—27 недель, 16 женщин — до 12 недель, 12 — в 29—30 недель. У всех женщин, оперированных после 25—27 недель беременности, иссечение слизистой оболочки шейки вокруг наружного зева сопровождалось значительным кровотечением. После операции всем женщинам назначали постельный режим в течение 1—3 дней и средства, снижающие возбудимость матки.

К 9—10-му дню после операции кетгутовые швы частично рассасывались и отторгались. Наружный маточный зев закрывался вследствие образовавшегося рубца. У некоторых женщин в центре образовавшегося рубца или сбоку появлялось точечное отверстие, через которое выделялся секрет желез шейки матки. На 15—20-й день после операции женщин выписывали; каждые 10—15 дней они являлись на осмотр. Повторно госпитализировали (профилактически) женщин в сроки прерывания предшествующих беременностей и в 27—28 недель.

Беременность у большинства оперированных протекала без осложнений. Осложнения возникли у 9,4% (пиелит, обострение хронического нефрита, токсикоз второй половины беременности). У 70% оперированных беременность закончилась своевременными родами, у 14,2% — преждевременными — на 34—35-й неделе беременности (у 20 из них недоношенные дети были жизнеспособными). Самопроизвольный выкидыш про-

изошел у 12,1% женщин, несмотря на отсутствие осложнений во время операции.

В самом начале первого периода родов рубец в области наружного зева разрушали тупым путем (корнцангом). Только у некоторых женщин рубец был настолько плотным, что потребовалось его рассечение. Обращает на себя внимание то, что течение и исход родов у большинства оперированных женщин (84,6%) были благоприятными. У 11,2% беременных роды закончились кесаревым сечением по относительным показаниям (крупный плод, тазовое предлежание плода у пожилой первородящей и др.). Таким образом, у 84,6% женщин, оперированных по способу Сенди, удалось сохранить беременность.

Для того чтобы минимально травмировать ткань шейки матки и предотвратить кровотечение, которое может быть особенно сильным при производстве операции по методу Сенди во втором триместре беременности, нами (А. И. Любимова, М. А. Ниязова, 1967) была предложена модификация операции Сенди. После пресакральной анестезии (0,25% раствором новокаина 150—200 мл) обнажают шейку матки с помощью зеркал, при помощи щипцов Мюзо подтягивают ее книзу и кпереди. Без иссечения слизистой оболочки кюреткой небольших размеров производят соскоб слизистой оболочки цервикального канала (рис. 16, б), после чего наружный зев зашивают отдельными узловыми кетгутowymi швами (рис. 16, в). Выскабливание слизистой оболочки канала шейки матки производят на протяжении 0,1—1 см от наружного зева циркулярно. Образовавшийся рубец перед родами обычно рассекать не приходится. С началом родовой деятельности в области рубца нередко имеется уже частичное расхождение тканей. Введение корнцанга и раскрытие его браншей обычно восстанавливает полностью проходимость наружного зева.

У 106 из 120 оперированных роды протекали без осложнений, у 14 было произведено кесарево сечение в связи с крупным плодом, тазовым предлежанием, пожилым возрастом первородящей при отягощенном акушерском анамнезе, угрожающей внутриутробной асфиксией плода и др. Все доношенные дети родились в удовлетворительном состоянии.

Перинатальная смертность составила 2,8%.

Таким образом, предложенная нами модификация в отличие от операции Сенди была более простой и почти бескровной. Замена иссечения слизистой оболочки матки поверхностным ее соскобом предупреждает травматизацию шейки, не вызывая образования плотного рубца. Прходимость наружного зева восстанавливается без рассечения ткани.

В заключение следует подчеркнуть, что успех хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности зависит от целого ряда условий. К ним относятся: строгое обоснование показаний к хирургическому вмешательству, правильный выбор метода (круговой шов, зашивание наружного зева шейки матки), профилактика повышенной возбудимости и сократительной деятельности матки. Этому способствуют не только постельный режим и соответствующие медикаментозные средства, но также психотерапия.

Наш опыт позволяет считать, что снижение возбудимости матки можно достигнуть применением некоторых физиотерапевтических методов (эндонозальный электрофорез с витамином В₁, электрофорез Mg с помощью синусоидальных модулированных токов).

Вопросы хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности требуют дальнейшего совершенствования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы и собственные наблюдения показывают, что в основе привычного выкидыша в ранние сроки беременности (до 16 недель) нередко лежат стертые формы эндокринных нарушений. Причиной поздних выкидышей чаще всего является истмико-цервикальная недостаточность, возникающая на почве повреждений, связанных с искусственным абортom и (реже) с патологическими родами. Самопроизвольные выкидыши в конце первого и во втором триместре беременности иногда возникают в связи с функциональной недостаточностью истмического отдела матки. К выкидышу нередко приводят аномалии развития матки и внутриматочные сращения.

Для выяснения причин самопроизвольного выкидыша большое значение имеет обследование женщины до наступления беременности. Для диагностики истмико-цервикальной недостаточности ведущее значение имеют рентгеновские методы исследования. Описанная нами адреналино-прогестероновая проба позволяет еще вне беременности провести дифференциальную диагностику между органической и функциональной истмико-цервикальной недостаточностью.

Диагностика эндокринных нарушений, протекающих чаще всего в стертой форме, осуществляется путем тщательного изучения клинических данных, проведения цитологических исследований, изучения экскреции гормонов и их метаболитов и применения других методов исследования. Большое диагностическое значение имеет применение до беременности функциональных проб с АКТГ, дексаметазоном и др.

Мы различаем несколько основных форм привычного выкидыша эндокринного генеза:

1. Привычный выкидыш вследствие гипofункции яичников. Такие выкидыши чаще всего происходят в очень ранние сроки беременности (до 8 недель). Эк-

скреция прегнандиола, эстриола, хорионического гонадотропина (ХГ) часто снижена, а 17-КС — не изменена. Кариопикнотический индекс (КПИ) чаще повышен. У 25% женщин этой группы имеются проявления генитального инфантилизма.

2. Привычный выкидыш вследствие нарушения функции хориона, возникающего преимущественно в результате изменений эндометрия. У таких женщин первая беременность часто заканчивается искусственным абортом. Впервые эндокринные нарушения проявляются во время беременности.

3. Привычный выкидыш вследствие нарушения функции коры надпочечников. При этой форме патологии эндокринные нарушения обычно характеризуются проявлениями гиперандрогенемии (обычно в виде гипертрихоза). Выкидыши происходят чаще в конце первого триместра беременности или в начале второго. Часто возникает неразвивающаяся беременность. У больных этой группы уже в ранние сроки беременности повышается экскреция 17-КС, прегнандиола, иногда ХГ и эстриола, КПИ обычно не изменяется. Реже нарушения функции коры надпочечников характеризуются преимущественно повышенной экскрецией прегнандиола. При этой форме патологии часто наблюдается прогрессирующая плацентарная недостаточность.

4. Гиперандрогенемия преимущественно яичников генеза (встречается редко). Для больных этой группы характерно снижение генеративной функции. Экскреция прегнандиола у больных этой группы часто снижена.

Для профилактики привычного выкидыша терапию целесообразно начинать еще до наступления беременности. При гипофункции яичников и сочетании ее с инфантилизмом весьма эффективным оказалось применение вне беременности витаминно-гормонального лечения и физиотерапии.

Схемы комплексного гормонального лечения, применяемого во время беременности, основаны на результатах изучения гормональных соотношений во время нормальной беременности и при угрожающем привычном выкидыше, связанном с гипофункцией яичников или нарушением функции коры надпочечников. Терапия во время беременности направлена на улучшение процессов имплантации, усиление эндокринной функции хориона и уменьшение явления гиперандрогенемии.

В системе комплексного лечения следует всегда предусмотреть необходимость устранения страха, напряжения, расстройств сна, вегетативных нарушений, повышенной возбудимости матки. На фоне гормональной терапии устранение указанных расстройств происходит обычно в достаточной степени успешно.

Применение патогенетически обоснованных схем комплексного консервативного лечения невынашивания позволило добиться положительных результатов. Течение родов у женщин, получавших гормональное лечение, не отличалось по своей продолжительности от таковой и контрольной группы. Обращает на себя внимание более частое родоразрешение с помощью операции кесарева сечения, что было в значительной степени связано с некоторым расширением показаний к абдоминальному родоразрешению из-за отягощенного анамнеза таких женщин.

Полученные данные (И. С. Розовский, 1970) дали возможность систематизировать эндокринные формы привычного выкидыша и выработать патогенетически обоснованные пути терапии (табл. 14), позволившие в зависимости от характера эндокринных расстройств сохранить беременность у 84—91% женщин.

Применявшиеся нами методы хирургического лечения органической истмико-цервикальной недостаточности у небеременных женщин (истморрафия с применением капроновой сетки, диатермокоагуляция истмического отдела) дали благоприятные результаты. Однако эти методы терапии необходимо изучать далее как в отношении усовершенствования техники операции, так и в смысле дальнейшего уточнения показаний и условий для их успешного выполнения.

Пластические операции, произведенные по поводу аномалий развития матки, способствовали сохранению беременности у женщин, имевших до вмешательства многократные самопроизвольные выкидыши.

При наступившей беременности у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью следует применять меры профилактики выкидыша (госпитализация в «критические периоды», введение по показаниям гормонов, спазмолитических и других медикаментозных средств). Аномалии развития матки в ряде случаев сопутствует истмико-цервикальная недостаточность, которую приходится устранять хирургическим путем. При анома-

Дифференциальная диагностика и схемы комплексной гормональной терапии при эндокринных формах привычного выкидыша

Нарушение функции яичников		Нарушение функции коры надпочечников	
Гипофункция яичников и (или) функциональная недостаточность эндометрия (68%)	Гиперандрогенемия преимущественно яичникового генеза (5,4%)	Гиперандрогенемия преимущественно надпочечникового генеза (22%)	Гиперпрогестеронизм (4,6%)
<i>Клиника</i>			
<p>Часто позднее наступление менструаций.</p> <p>Наиболее частые нарушения менструального цикла: гипо-, гиперменструальный синдром, альгоменорея.</p> <p>Выкидыши происходят в ранние сроки беременности (чаще до 8 недель). Иногда в анамнезе реобразно. В 25% генитальный инфантилизм.</p>	<p>Часто расстройство менструального цикла (нарушения ритма и др.).</p> <p>Выкидыши часто в ранние сроки, но могут быть в конце первого, в начале второго триместра беременности.</p> <p>Проявления вирилизации встречаются часто. Снижена генеративная функция (между беременностями часто периоды бесплодия).</p>	<p>Менструальный цикл часто не нарушен.</p> <p>Выкидыши чаще в начале второго триместра (отмечается ухудшение после введения прогестерона).</p> <p>Вирилизация обычно резко выражена; гипертрихоз (чаще на животе, бедрах). Редко гипертрофия клитора. Иногда матка мягкой консистенции уже в ранние сроки беременности</p>	<p>Менструальный цикл часто не нарушен.</p> <p>Часто повторные называемые беременностями во втором—третьем триместрах (отмечается ухудшение после введения прогестерона).</p> <p>Вирилизации обычно нет. Часто матка мягкой консистенции уже в ранние сроки беременности.</p>

Данные лабораторных исследований вне беременности

Низкий КПИ. Экскреция прегнандиола во второй фазе снижена.	Проба с дексаметазоном отрицательная (не снижается экскреция 17-КС)	Проба с дексаметазоном положительная (снижается экскреция 17-КС и прегнандиола в первой фазе цикла).	Проба с дексаметазоном характеризуется снижением экскреции прегнандиола (в первой фазе цикла).
--	---	--	--

Данные лабораторных исследований во время беременности

Снижена экскреция прегнандиола, эстриола (в 70—80%), ХГ (в 40%), повышен КПИ (в 60%); экскреция 17-КС — норма.	Снижена экскреция прегнандиола. Экскреция 17-КС — верхняя граница нормы. КПИ часто не повышен. Экскреция ХГ, эстриола в пределах нормы.	Экскреция 17-КС, прегнантриола, прегнандиола, эстриола повышена. Экскреция ХГ часто повышена, КПИ не увеличен.	Экскреция 17-КС, эстриола, ХГ в пределах нормы прегнандиола, иногда прегнантриола повышена. КПИ чаще не повышен.
--	---	--	--

Терапия

Вводимые гормоны	Срок беременности		Дополнения к схемам лечения		
	до 9 недель	9 недель и больше			
Эстрогены (в кг) ежедневно	0,5—1	2—5	Лечение начинается с минимальных доз.	Преднизолон—10 мг в день 10 дней, 5 мг—14 дней.	Преднизолон 5 мг в день—3—4 недели. При наличии в анамнезе повторной внутриутробной гибели плода преднизолоно-терапию продолжают более длительно, снижая дозу постепенно до 2,5 мг.
а) прогестерон (в мг) ежедневно или	а) 5—10 или	а) 10—15 или	При нарастании в течение 7—10 дней явлений угрожающего выкидыша применяют указанные мак-	Контрольное исследование экскреции 17-КС. В случае отсутствия ее снижения—еще 2—3 недели по 5 мг.	(контроль — исследование экскреции прегнандиола, эстриола).

Нарушение функции яичников		Нарушение функции коры надпочечников	
Гипофункция яичников и (или) функциональная недостаточность эндометрия (68%)	Гиперандрогения преимущественно яичникового генеза (5,4%)	Гиперандрогения преимущественно надпочечникового генеза (22%)	Гиперпрогестеронизм (4,6%)

Вводимые гормоны	Сроки беременности		Дополнения к схемам лечения
	до 9 недель	9 недель и больше	
Эстрогены (в мг) ежедневно	0,5—1	2—5	<p>симальные дозы гормонов. ХГ при продолжающемся снижении его экскреции вводят по 1500 МЕ 2 раза в неделю.</p> <p>В случае кровотечения вводят диэтилстильбэстрол по 5 или 10 мг в день до остановки кровотечения, далее—терапия по представленным схемам. Гормональные препараты сочетают с седативными средствами, витаминами, спазмолитическими средствами.</p>
б) оксипрогестерон-капронат (ОПК) (в мл) 1 раз в неделю	б) 6,5% 0,5—1,0	12,5% 0,5—1	
Хорионический гонадотропин	по 500 МЕ 2 раза в неделю (только при снижении экскреции ХГ). При гиперандрогении яичникового генеза ХГ не вводится.		

В случае кровянистых выделений или снижения экскреции эстриола лечение преднизолоном сочетают с введением диэтилстильбэстрола по 10 или 5 мг ежедневно до прекращения кровянистых выделений и нормализации экскреции эстрогенов.

Введение гормонов сочетают с применением седативных средств, витаминов (аскорбиновая кислота, рутин, витамин Е), спазмолитических средств.

лиях развития матки хирургическое лечение не является единственным методом создания условий для сохранения беременности.

Причинами прерывания беременности, кроме порока развития матки, могут быть и сопутствующие эндокринные нарушения (гипофункция яичников и др.), истмико-цервикальная недостаточность, изменения в эндометрии. В таких случаях показано консервативное лечение как до, так и во время беременности. Наш опыт показывает возможность сохранения беременности на фоне проведения комплексной терапии (включая гормоны) и своевременной хирургической помощи в случае возникновения признаков истмико-цервикальной недостаточности.

Мы считаем недостаточно решенным вопрос о наиболее простом и эффективном методе лечения внутриматочных сращений. Поэтому в настоящее время у таких больных чаще всего приходится прибегать к гистеротомии и рассечению сращений. У этих женщин беременность обычно протекает без особых осложнений, но в родах иногда возникают показания к кесареву сечению. Необходимо обратить самое серьезное внимание на профилактику внутриматочных сращений (правильная техника выполнения искусственного аборта и выскабливания матки при неполном выкидыше, более широкое применение вакуум-экскохлэмации, своевременное лечение эндометрита и др.).

Наш опыт позволяет считать весьма успешным хирургическое лечение истмико-цервикальной недостаточности во время беременности. В результате наложения кругового шва удалось сохранить беременность у 94% оперированных женщин. Хорошие результаты получены при зашивании наружного зева (беременность сохранена у 86% больных).

Методом выбора хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности во время беременности является наложение кругового шва по методу Любимовой. Однако это вмешательство не показано при глубоких разрывах, деформации и укорочении шейки матки, аномалиях матки и многоплодной беременности. Во всех этих случаях целесообразно производить операцию зашивания наружного зева шейки матки.

Успешному исходу хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности способствуют соответ-

ствующая подготовка к операции, соблюдение рационального режима в послеоперационном периоде, устранение сопутствующих нарушений в нервной, сосудистой и других системах. При наличии признаков инфантилизма и гипофункции яичников целесообразно применять гормоны в небольших дозах. Имеет большое значение устранение повышенной возбудимости матки, особенно в «критические периоды» беременности. В последние годы мы с успехом применяем физиотерапевтические методы лечения, способствующие снижению возбудимости матки (эндоназальный электрофорез с витамином В₁).

Хирургические методы лечения истмико-цервикальной недостаточности, способствовавшие сохранению беременности, не оказывали отрицательного влияния на развитие плода и новорожденного.

Особо важное значение имеет исследование детей, родившихся у женщин с эндокринными нарушениями, которых лечили во время беременности гормонами. Мы совместно с педиатрами обследовали 300 детей в возрасте до 5 1/2 лет, матери которых находились под нашим наблюдением по поводу привычного выкидыша и получали комплексное гормональное лечение. По данным физиологического, эндокринологического и цитогенетического обследования у детей не было выявлено нарушений развития, которые можно было бы связать с проводимой их матерям корригирующей гормональной терапией. Мы не наблюдали проявлений маскулинизации среди девочек и феминизации среди мальчиков, родившихся у обследуемых нами женщин.

У отдельной группы новорожденных и детей более старшего возраста изучали функцию коры надпочечников; изменений в экскреции 17-КС, ДГА, 17-ОКС выявлено не было. Полученные данные согласуются с исследованиями Bongiovanni, Padden (1960), Gueguen (1962), Р. З. Зайчинк, Л. З. Лауцевичус (1964) и др., не наблюдавших отрицательного влияния кортикостероидной терапии на плод (в отличие от экспериментальных исследований).

Электроэнцефалографические исследования были проведены у 62 детей, и лишь у 4 из них (родившихся в асфиксии) были выявлены некоторые изменения, свидетельствующие о функциональных нарушениях в центральной нервной системе.

При цитогенетических исследованиях только у одной девочки нами наблюдались изменения кариотипа (в крови был клон клеток 47/XXX). Выявленный мозаицизм (46/XX/47XXX) мог появиться только на первых этапах дробления зиготы. Однако мать этого ребенка поступила под наблюдение значительно позже при сроке беременности 11—12 недель, на фоне начавшегося выкидыша и получала гормональное лечение только с этого периода. Следовательно, связать хромосомную aberrацию с проводимой терапией не представляется возможным. Этого нельзя было сделать и при других врожденных аномалиях (дисплазия тазобедренного сустава, косолапость, шестипалость), которые наблюдались нами у 3,3% обследованных, т. е. чаще, чем в общей популяции, что соответствует литературным данным (Asanti, Vesanto, 1963). Надо полагать, что одной из причин врожденных пороков развития при рассматриваемой патологии может быть нарушение процессов имплантации.

По нашему мнению, проводимая терапия значительно снижает опасность возникновения не только выкидышей, но и поражения плода в ранние периоды эмбриогенеза, так как под влиянием патогенетически обоснованной терапии улучшается кровообращение, а следовательно, и оксигенация плода.

Известный интерес могло бы представить дальнейшее обследование этих детей в пубертатном периоде, когда наблюдается активация целого ряда функций и систем и прежде всего нейро-эндокринной системы.

Результаты отдаленного обследования женщин, страдавших привычным выкидышем, свидетельствуют о благоприятном влиянии родов на дальнейшую менструальную и генеративную функцию. У ряда женщин после родов нормализовался менструальный цикл, а при наступлении беременности, последнюю, как правило, удалось сохранить даже без гормональной терапии.

Таким образом, изучение причин невынашивания и проведение патогенетической терапии создают условия для правильного развития беременности (и плода) у большинства женщин, имевших привычные выкидыши. Большое значение следует придавать профилактике невынашивания беременности.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамова М. М., Любимова А. И., Розовский И. С.* Адrenalино-прогестероновая проба как метод дифференциальной диагностики при истмико-цервикальной недостаточности. *Акуш. и гин.*, 1968, 3, 47.
- Бакишев Н. С.* Влияние эстрогенов на некоторые стороны биоэнергетических процессов в матке. В кн.: Первая всесоюзная конференция по вопросам физиологии и патологии эндокринной системы женщины. Душанбе, 1965, 55.
- Барназян-Гаджиева А. М.* Лечение самопроизвольного и привычного выкидыша хорионическим гонадотропином. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Ужгород, 1963.
- Бархатова Т. П., Плодовская Л. А.* Стероиды мочи при угрожающем прерывании беременности. Сборник научных трудов НИИАГ Министерства здравоохранения РСФСР, 1961, 90.
- Беляева Л. А., Любимова А. И.* Цитогенетические исследования тканей эмбрионов и плодов при самопроизвольных выкидышах. В кн.: Современные методы исследования и терапии в акушерстве и гинекологии. М., 1968.
- Беккер С. М.* Патология беременности. Л., 1964.
- Бенедиктов И. И.* Некоторые организационные вопросы по борьбе с недонашиваемостью. Рефераты научных работ Свердловского научно-исследовательского института охраны материнства и детства, Свердловск, 1962, 62.
- Бодяжина В. И., Иванов И. П., Розовский И. С.* О причинах недонашивания беременности. *Вопр. охр. мат. и дет.*, 1967, 1, 56.
- Бодяжина В. И., Ткаченко Н. М., Дмитриева О. К.* О функциональных изменениях в некоторых отделах центральной нервной системы при воспалительных заболеваниях половых органов. *Акуш. и гин.*, 1970, 6, 10.
- Болгова А. Г.* Лечение угрожающего прерывания беременности прогестероном. В кн.: Новизна медицины. В. 32, 1952, 37.
- Брембарович Г. и Крживиньска Ф.* Оценка состояния внутриутробного плода на основании данных экскреции с мочой эстрогенов. *Акуш. и гин.*, 1964, 4, 134.
- Бутомо В. Г.* К вопросу о значении желтого тела для беременности у млекопитающих и человека. *Акуш. и женск. болезни*, 1931, 17, 3, 283.
- Вартапетова В. Г., Курдюкова В. Г.* К этиологии фолликулярных кист и персистирующих фолликулов яичника. В кн.: Актуаль-

- ные вопросы акушерства и гинекологии. Труды ВНИИАГ Министерства здравоохранения СССР. М., 1967.
- Вишневская Л. Г., Бычков В. И., Розовский И. С.* Морфологические, гистохимические характеристики хориона и эндометрия и клиническая характеристика больных с привычным выкидышем. В кн.: Вопросы недонашивания и недоношенности. М., 1966, 27.
- Вербов Я. В.* Матка женщины, ее нормальная работа и ее разрывы во время родов. СПб, 1913.
- Вознесенский Б. Б., Иванов И. П., Москвитина Н. К., Стрижнов А. Н.* Комплексные методы исследования в ранней диагностике и оценка терапии привычных выкидышей. Вопр. охр. мат. и дет., 1966, 5, 68.
- Волкова Л. Т.* В кн.: Вопросы недонашивания и недоношенности. М., 1966, 168.
- Волкова Л. Т.* Роль нарушений метаболизма прогестерона в пониженной активности матки в конце беременности и в родах. Тезисы докладов XII Всесоюзного съезда акушеров и гинекологов. Кишинев, 1969, 47.
- Волкова Л. Т.* Некоторые показатели функционального состояния центральной нервной системы при угрожающем преждевременном прерывании беременности. Сборник научных работ НИИ охр. матер. и детства им. Н. К. Крупской. Вып. I. Харьков, 1957, 28—37.
- Волкова Л. С.* Иммунобиологические взаимоотношения организма матери и плода. М., 1970, 237.
- Воронцова Г. М.* Истмогистерография в диагностике причин привычного выкидыша и преждевременных родов. Акуш. и гин., 1967, 1, 34.
- Голубева И. В.* Особенности гистологической структуры яичников при адреногенитальном синдроме. Пробл. эндокринологии и гормонотер., 1964, 5, 55.
- Горват В. Ф.* Содержание некоторых витаминов в организме матери и плода при недонашивании. В кн.: Вопросы недонашивания и недоношенности. М., 1966, 20.
- Гольдэкр Р. В.* Кибернетика и живой организм. Киев, 1964, 31.
- Груздев В. С.* Курс акушерства и женских болезней. М., 1950.
- Дильман В. М.* Старение, климакс и рак. М., 1968.
- Дыбан А. П., Демнив Л. П., Августинович М. С.* Торможение имплантации (диапауза) при содержании крыс на неполноценной сахарозной диете. Доклад АН СССР, 1963, 149, 6, 1453.
- Захарова В. А.* Динамическое исследование содержания прегнандиола в моче как метод контроля комплексной медикаментозной терапии женщин, страдающих недонашиванием беременности. Акуш. и гин., 1958, 1, 53.
- Зайчик Р. З., Лауцевичус Л. З.* Кортикотерапия и беременность. Клин. мед., 1964, 10, 72.
- Змановский Ю. Ф., Шишкова В. Н.* Особенности высшей нервной деятельности при недонашивании. Акуш. и гин., 1963, 1, 67.
- Иванов И. П., Фарбер Д. А.* Электрическая активность коры головного мозга при беременности, осложненной поздним токсикозом. Акуш. и гин., 1962, 5, 67.
- Исхаков А. И.* Обнаружение стадийспецифических антител в крови беременных женщин. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1966, 61, 5, 107.

- Каплан А. Л., Абрамова М., Гудкова М. В., Воронцова Г. М. Истмогистерография в диагностике причин привычного выкидыша и преждевременных родов. Акуш. и гин., 1967, 1, 34.
- Кассиль Г. Н. Физиологический анализ поражений дienceфальной области и его значение для клинической практики. В кн.: Физиология и патофизиология гипоталамуса. М., 1966, 14.
- Кваснецкий Б. Д. Некоторые особенности кровообращения матки у женщин, страдающих привычными выкидышами. Акуш. и гин., 1969, 1, 31.
- Кватер Е. И. Угрожающий аборт, преждевременные роды. В кн.: Гормональная диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. М., 1967, 191.
- Кныш Л. В. Изменения в плаценте при недонашивании под влиянием лечения витамином Е. В кн.: Вопросы недонашивания и недоношенности. Изд. ВНИИАГ и Инст. пед. АМН СССР. М., 1966.
- Котлярская Е. И., Роганова К. Г. Иммунологический метод определения ХГ в моче для диагностики беременности. 1-я Всесоюзная конференция по вопросам физиологии и патологии эндокринной системы женщины. Душанбе, 1965, 117.
- Крехова М. А. Метод фракционного определения 17-кетостероидов с помощью тонкослойной хроматографии. Вопр. мед. химии, 1965, 2, 60.
- Кулиев А. М. Хромосомные aberrации и спонтанные аборты. Акуш. и гин., 1971, 4, 40.
- Любимова А. И. Методы хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности. Труды 11-го съезда акушеров и гинекологов РСФСР. М., 1967, 34.
- Любимова А. И., Ниязова М. А., Соскина С. М. Применение метода Сенди для лечения истмико-цервикальной недостаточности. В кн.: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Труды ВНИИАГ. Ч. II. М., 1967, 42.
- Любимова А. И. Некоторые вопросы диагностики и хирургического лечения недонашивания беременности. Акуш. и гин., 1969, 4, 62.
- Мануилова И. А. Вирильный синдром. В кн.: Основы эндокринологической гинекологии. Под ред. К. Н. Жмакина. М., 1966, 237.
- Мацпанова О. Д. Изменение титра изоантител после искусственного аборта. Акуш. и гин., 1967, 6, 50.
- Мирсагатова Р. С. Применение витамина Е и комбинации витамина Е с гормоном желтого тела при спонтанном прерывании беременности. Акуш. и гин., 1954, 2, 71.
- Михедко В. П. Эндокринологические исследования в акушерстве. Тезисы докладов IV съезда акуш. и гин. Киев, 1965, 76.
- Мозжухина Л. А. Экскреция эстрогенов и некоторые анатомо-функциональные особенности матки у женщин, страдающих привычными выкидышами. В кн.: Вопросы гинекологической эндокринологии. Свердловск, 1966, 107.
- Моисенко М. Д., Шахновская В. Ф., Голубева И. В. Синдром Штейна-Левенталя. Акуш. и гин., 1964, 3, 59.
- Москвитина Н. К. Клиническое значение электрогистерографических исследований при некоторых формах недонашивания беременностей. Дисс. канд. М., 1968.

- Москвитина Н. К.* Электрогистерография в диагностике и терапии привычного выкидыша. В кн.: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии (труды ВНИИАГ Министерства здравоохранения СССР). Ч. II. М., 1967.
- Мурда Н. П.* Кольпидитологические исследования при нормально протекающей беременности. Акуш. и гин., 1969, 2, 28.
- Назаров И. Н., Бергельсон Л. Д.* Химия стероидных гормонов. М., 1955, 405.
- Орлов Р. С.* Основы современной электрофизиологии миометрия. Акуш. и гин., 1969, 1, 3.
- Пашенко А. Г.* Эффективность оксипрогестерон-капроната при угрозе аборта. Вопр. охр. мат. и дет., 1968, 4, 59.
- Персианинов Л. С.* Профилактика и лечение при недонашивании беременности. В кн.: Женская консультация. Минск, 1962, III.
- Персианинов Л. С.* Профилактика и лечение при недонашивании беременности. В кн.: Женская консультация. Минск, 1958, 108.
- Петров-Маслаков М. А.* О нейрогенных дистрофиях женских половых органов. Л., Медгиз, 1952.
- Петченко А. И.* Физиология и патология сократительной способности матки. Л., 1948.
- Пластунов А. Б.* Применение витамина Е и прогестерона при угрозе прерывания беременности. Вопр. охр. мат. и дет., 1962, 12, 56.
- Попова Т. Т.* Эскреция хорионического гонадотропина у беременных с угрожающими выкидышами. В кн.: Очерки акушерско-гинекологической нейроэндокринологии. М., 1968.
- Попова Е. Ф.* Самопроизвольный угрожающий выкидыш. Дисс. канд. М., 1950.
- Рафалович С. М.* Электрическая активность коры головного мозга и матки у женщин, не донашивающих беременность. Вопросы клинической электрографии в акушерско-гинекологической практике и педиатрии. Свердловск, 1958, 84.
- Решетова Л. А.* Значение нервных и гормональных факторов в патогенезе, профилактике и лечении угрожающего невынашивания беременности. Дисс. докт. Л., 1955.
- Розовский И. С.* Комплексное лечение некоторых форм привычного выкидыша. Акуш. и гин., 1966, 6, 23.
- Розовский И. С.* К вопросу о функциональном состоянии коры надпочечников при привычном выкидыше. В кн.: Надпочечники в физиологии и патологии женской половой системы. М., 1966.
- Розовский И. С.* О систематизации эндокринных форм привычного выкидыша. В кн.: Проблемы иммунологии и эндокринологии в акушерстве и гинекологии. Матер. научн. конф. ВНИИАГ и каф. акуш. и гинек. Каунас. мед. ин-та. Каунас, 1970, 54.
- Розовский И. С., Змановский Ю. Ф.* О функциональном состоянии центральной нервной и эндокринной системы у женщин, страдающих привычным выкидышем. Вопр. охр. мат. и дет., 1966, 4, 62.
- Розовский И. С., Орлова В. Г.* Нарушение биосинтеза и метаболизма гормонов коры надпочечников при некоторых формах привычного выкидыша. В кн.: Антенатальная охрана плода. Тру-

- ды посвящ. 60-летию академика АМН СССР проф. Л. С. Персианнинова, 1968, 248.
- Розовский И. С., Спесивцева В. Г.* Функциональное состояние щитовидной железы у женщин с привычным выкидышем. Сов. мед., 1967, 9, 64.
- Розовский И. С., Труевцева Г. В., Орлова В. Г., Котлярская Е. И.* Экскреция хорионического гонадотропина, эстриола и прегнандиола во время нормальной беременности. Акуш. и гин., 1966, 8, 17.
- Савченко О. Н.* Гормоны яичника и гонадотропные гормоны. Л., 1967, 225.
- Соффер Л., Дорфман Р., Гебрилав Л.* Надпочечные железы человека. М., 1966.
- Старкова Н. Т., Уранова Е. В.* К вопросу о синдроме Штейна — Левенталя. Акуш. и гин., 1963, 1, 48.
- Стонова Н. С.* Роль хромосомных аббераций в этиологии спонтанных абортос у человека. Автореф. канд. дисс. М., 1968.
- Стругацкий В. М.* Некоторые вопросы тактики аппаратной физиотерапии воспалительных заболеваний женской половой системы. Акуш. и гин., 1970, 11.
- Тетер Е.* В кн.: Гормональные нарушения у мужчин и женщин. Самопроизвольные аборты на почве гормональных расстройств. Варшава, 1968.
- Фарбер Д. А.* Электрическая активность коры головного мозга в разные периоды беременности. В кн.: Рефераты научных работ объединенной научной сессии Свердловского научно-исслед. ин-та охраны материнства и младенчества. Свердловск, 1958, 95.
- Федорова Н. Н.* Значение врожденных аномалий матки в акушерско-гинекологической патологии. В кн.: К вопросу о врожденных пороках развития человека. Астрахань, 1964, 47.
- Фердман Т. Д.* Содержание половых гормонов в моче и витамина Е в крови у женщин с преждевременными родами. Дисс. канд. Киев, 1962.
- Фердман Т. Д.* Взаимосвязь экскреции половых гормонов с характером вагинального мазка при беременности. Тезисы докладов IV съезда акушеров-гинекологов УССР. Киев, 1965, 98.
- Флейшман Е. В.* Система гипофиз — кора надпочечников при длительной кортикостероидной терапии. М., 1967, 197.
- Хейфец С. Н.* К вопросу об этиологии и патогенезе эндокринного бесплодия женщины. Акуш. и гин., 1966, 5, 9.
- Хейфец С. Н.* Клиника, патогенез и терапия женского бесплодия эндокринного происхождения. Автореф. докт. дисс. М., 1967.
- Шинкаренко А. И.* Содержание витамина С в организме беременных при преждевременных родах. В кн.: Вопросы педонашивания и недоношенности. М., 1966.
- Шулович В., Шкурана Т., Антелковин Б.* Хориогонадин у лечену спонтаних и хабитуалних побачаха. Мед. глас., 1961, 9/10, 417.
- Эйбер Н. С.* Содержание нейтральных 17-кетостероидов при нормальной и патологической беременности и при некоторых гинекологических заболеваниях. Акуш. и гин., 1958, 4, 84.

Эйбер Н. С. Некоторые данные о содержании эстрогенов при доношенной и переношенной беременности и угрожающем выкидыше. *Акуш. и гин.*, 1967, 1, 60.

- Adlercreutz H.* Oestrogen excretion in human bile. В кн.: *Advance abstr. 4 Acta endocr. Congr. Copenhagen, 1962*, 89.
- Antoine T.* Die Operation nach Shirodkar bei Abortus habitualis. *Wien. klin. Wschr.*, 1959, 71, 123.
- Asanti R., Vesanto T.* Effect of threatened abortion on foetal prognosis. *Acta obstet. gynec. scand.*, 1963, 42, 2, 107.
- Aschoff L.* Zur cervix Frage. *Mtschr. Geburtsh. Gynäk.*, 1905, 18, 611.
- Asherman J. G.* Amenorrhoea traumatica (atretica). *J. Obstet. Gynaec. Brit.*, 1948, 55, 23.
- Ashermann J. G.* Traumatic intra-uterine adhesions. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1950, 57, 892.
- Asherman J. G.* X-ray therapy in menstrual disorders and infertility. *Herefach*, 1957, 52, 7, 163.
- Baden W. F., Baden E. E.* Cervical incompetence: repair during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1957, 74, 2, 241.
- Baggett B., Ehgel L. L., Balderas L., Lanman G.* Conversion of C¹⁴-testosterone to C¹⁴-estrogenic steroids by endocrine tissues. *Endocrinology*, 1959, 64, 4, 600.
- Bandl.* Über das Verhalten des Uterus und Cervix in der Schwangerschaft und Während der Geburt. *Stuttgart*, 1876.
- Banerjea S. K.* Index of placental function by endocrine assay and its clinical application in obstetrical practice. *J. Obstet. Gynaec. Brit.*, 1962, 69, 6, 963.
- Barnes A. C., Kumar D., Goodno J. A.* Studies in human myometrium during pregnancy. Y. Myometrial tissue progesterone analyses by gas-liquid phase chromatography. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1962, 84, 9, 1207.
- Baulieu E. E., Dray F.* Conversion of H³-dehydroisoandrosterone (3 β -hydroxy delta-5-androsten-17 one) sulfate to H³-estrogens in normal pregnant women. *J. clin. Endocr.*, 1963, 23, 1298.
- Beclere Cl.* Des gonadotrophine chorioniques dans le diagnostic et le traitement des avortements spontanés. *Bull. Féd. Soc. Gynec. Obst. franç.*, 1960, 12, 5, 499.
- Beclere Cl.* Du triple dosage hormonal des gonadotrophines, des oestrogènes et du prégnandiол et du triple traitement hormonal éventuel dans le traitement des avortements recidivants. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Franç.*, 1962, 14, 2, 124.
- Bell E. T., Lorraine J. A., McEwan H. P., Charles D.* Serial hormone assays in patients with uteroplacental insufficiency. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, 97, 4, 562.
- Bender S.* Value of Guterman test in threatened abortion. *J. Obst. Gynaec. Brit.*, 1947, 54, 783.
- Bengtsson L. P.* Recovery of injected progesterone and its relation to the onset of human labour. *Nature*, 1959, 183, 4658, 405.
- Bengtsson L. Ph., Csapo A. I.* Oxytocin response, withdrawal, and reinforcement of defence mechanism of the human uterus at mispregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1962, 83, 8, 1083.
- Benson R. C., Dailey M. E.* The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent posttherapy hypothyroidism. *Surg., Gynec., Obstet.*, 1955, 100, 1, 19.

- Bhide M., Mansukhani S., Gadgill R.* Abortions, a clinical and cytological study. *J. Obstet. Gynaec. Brit.*, 1963, 13, 27.
- Birmingham M. K., Karlentis E., Lane R., Muhlstock B., Traikov H.* Effects of calcium on the potassium and sodium content of rat adrenal glands, on the stimulation of steroid production by adenosine 3', 5'-monophosphate, and on the response of the adrenal to short contact with ACTH. *Can. J. Biochem. Physiol.*, 1960, 38, 1077.
- Boletoucky Z., Kudlicka J.* Orysledcich operacniho lezeni vyrojovych poruch delohy. *Csl. Gynek.*, 1962, 10, 702.
- Bolte K., Mancuso S., Eriksson G., Wigvist N., Diczfalusy E.* Studies on the aromatisation of neutral steroids in pregnant women. 2. Aromatisation of dehydroepiandrosterone and of its sulphate administered simultaneously into a uterine artery. *Acta endocr.*, 1964, 45, 4, 560.
- Bongiovanni A. M., McPadden A. J.* Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. *Fertil. a. Steril.*, 1960, 11, 2, 181.
- Borth R.* Metabolism et dosage des oestrogènes au cours de la grossesse. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 1961, 13, 1 bis, 111.
- Botella-Llusia J.* Hacia un nuevo concepto del aborto endocrino. *Acta ginecol. (Madrid)*, 1956, 7, 85.
- Brandly J. R., Peterson J. H.* Review of 36 Shirodkar operation. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1961, 81, 6, 1191.
- Breitner J.* Die Oestrogenausscheidung bei der Schwangerschafttoxikose. *Arch. Gynäk.*, 1955, 186, 218.
- Bret A. J., Bardiaux M., Hilbert J.* La cortisone au cours de la grossesse. *Ann. Endocr.*, 1955, 16, 613.
- Bret A. J.* Les avortements avec hyperandrogénie. Traitement par la cortisone. B. III: Journées franco-belgo-suisse de gynéc. et d'obstétrique. Basel—New York, 1957, 158.
- Brodsky J. D., Greenstein C.* The incompetent internal os of the cervix. *Illinois Med. J.*, 1961, 120, 269.
- Brown J. B.* Urinary excretion of oestrogens during the menstrual cycle. *Lancet*, 1955, 7, 1, 320.
- Brown J. B.* The relationship between urinary oestrogens and oestrogens produced in the body. *J. Endocr.*, 1957, 16, 2, 202.
- Brown W. E., Bradbury J. T.* A study of the physiologic action of human chorionic hormone. The production of pseudopregnancy in women by chorionic hormone. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1947, 53, 5, 749.
- Bush I. E., Mahesh V. B.* Adrenocortical hyperfunction with sudden onset of hirsutism. *J. Endocr.*, 1959, 18, 1, 1.
- Buxton C. L., Atkinson W. B.* Hormonal factors involved in the regulation of basal body temperature during the menstrual cycle and pregnancy. *J. clin. Endocr.*, 1948, 8, 7, 544.
- Bygdeman H., Eliassen R.* Effect of progesterone and östrone on the motility and reactivity of the pregnant human myometrium in vitro. *J. Reprod. Fertil.*, 1964, 7, 1, 47.
- Cassano F., Torantino C.* Derivazione extrasurrenalica di ormoni corticoidi in gravidanza. *Folia endocr.*, 1954, 7, 165.
- Cassmer O.* Hormone production of the isolated human placenta. Studies on the role of the foetus in the endocrine functions of the placenta. Copenhagen, 1959.

- Cazzola D. Osservazioni e considerazioni sulla patogenesi dell'aborto abituale. *Minerva ginec.*, 1960, 12, 19, 926—933.
- Chartier M., Cambier M. De l'interet du dosage quantitatif précoce des gonadotrophines chorioniques. *Rev. Franç. Gynec. Obst.*, 1967, 62, 1, 37.
- Cieciorowska A., Teleko M. Die Wirkung des Adrenalins und des Noradrenalins auf die Kontraktionen des menschlichen Uterus und ein Erklärungsversuch dieser Wirkung. *Gynaecologia*, 1961, 152, 39.
- Coyle M. G., Brown J. B. Urinary excretion of oestriol during pregnancy. II. Results in normal and abnormal pregnancies. *J. Obstet. Gynaec. Brit.*, 1963, 70, 2, 225.
- Cremona G. F. Sulla terapia cortisonica in gravidanza. *Minerva med.*, 1963, 54, 71, 2530.
- Csapo A. Defence mechanism of pregnancy. В кн.: Progesterone and the defence mechanism of pregnancy. London, 1961, 32.
- Daniel E. E. Effect of the placenta on the electrical activity of the cat uterus in vivo and in vitro. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1960, 80, 2, 229.
- Dapunt O., Locwit K. Untersuchungen über die Bedeutung des quantitativen immunologischen Schwangerschaftstestes für die Diagnose und Prognose der bedrohten Schwangerschaft und des Abortus imminens. *Arch. Gynäk.*, 1967, 204, 2/3, 116.
- David M. A., Araschini F., Martini L. Control of LH secretion: role of a «short» feedback mechanism. *Endocrinology*, 1966, 78, 55.
- Davis M. E., Plotz E. J. The effects of cortisone acetate on intact and adrenalectomized rats during pregnancy. *Endocrinology*, 1954, 54, 4, 384.
- De Carle, Kreiss E. Chorionic gonadotropin in the treatment of repeated abortion. A survey of fifteen years clinical experience. *West. J. Surg.*, 1959, 67, 6, 344.
- Dempsey E. W., Greep R. O., Deane H. W. Changes in distribution and concentration of alkaline phosphatase in tissues of rat after hypophysectomy or gonadectomy, and after replacement therapy. *Endocrinology*, 1949, 44, 88.
- Dessarzin D., Stamm O. Action inhibitrice des gonadotrophines choriales sur l'uterus. *Gynaecologia (Basel)*, 1962, 154, 5, 272.
- Diczfalusy E., Troen P. Endocrine function of the human placenta. В кн.: Vitamins a. hormones. New York, 1961, 19, 229.
- Diczfalusy E., Tillinger K. G., Wiqvist N., Levitz M., Condon G. P., Dancis J. Disposition of intra-amniotically administered estriol-16-C¹⁴ and estrone-16-C¹⁴ sulfate by women. *J. clin. Endocr.*, 1963, 23, 503.
- Diczfalusy E. Endocrine functions of the human fetoplacental unit. *Fed. Proc.*, 1964, 23, 791.
- Durlach J. Utilisation de Hautes doses de gonadotrophines chorionique dans le traitement d'un cas d'avortements spontanés a repetition. *Ann. endocr.*, 1957, 18, 6, 974.
- Engel L. L., Baggett B., Halla M. The formation of C¹⁴-labelled estriol from 16-14C-estradiol-17-beta by hyman foetal liver slices. *Biochim. biophys. Acta*, 1958, 30, 435.
- Engel L. L., Baggett B., Halla M. In vitro metabolism of estradiol-17β by human fetal liver: formation of estriol 16-epiestriol, estro-

- ne and an estriol glucosiduronic acid. *Endocrinology*, 1962, 70, 6, 907.
- Fayad M. M., Youssef A. F.* Vaginal cytology in clinically threatened abortion. A new prognostic criterion. *J. Obstet. Gynaec. Brit.*, 1963, 70, 1, 39.
- Föllmer W.* Die Bedeutung der Hyperthyreose für Cyclus und Schwangerschaft. *Arch. Gynäk.*, 1952, 192, 281.
- Fotherby K.* A method for the estimation of dehydroepiandrosterone in urin. *Biochem. J.*, 1959, 73, 339.
- Frandsen V. A., Stakemann G.* The site of production of oestrogenic hormones in human pregnancy. III. Further observations on the hormone excretion in pregnancy with anencephalic foetus. *Acta endocr.*, 1964, 47, 2, 265.
- Fraser F. C.* The experimental production of congenital anomalies. *Canad. Med. Ass. J.*, 1951, 64, 270.
- Froewis J.* Die Behandlung der drohenden Fehlgeburt mit Oestrogen — Gestagen — Depotgemisch in Kombination mit Choriongonadotrophin. *Wien. Klin. Wschr.*, 1961, 35, 73, 581.
- Fuchs F.* Rationale of endocrine therapy in threatened abortion auf premature labour. *Acta endocr.*, 1962, 67, 43.
- Fuchs F., Stakemann G.* Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1960, 79, 172.
- Gaudefroy M.* Is there a condition known or is there a time period known in which the vaginal epithelium does not respond with marked proliferation to administered estrogens? *Acta cytologica*, 1958, 2, 380.
- Gautray Y. P., Darbel A., Cardona H., Jahier J., Cabannes R.* Etude statistique de 279 grossesses biologiquement anormales. *Gynéc. et Obstet.*, 1961, 70, 4, 479.
- Giesen W., Pauli H.* *Zbl. Gynäk.*, 1959, 48, 1922.
- Gillam J. S.* Study of the inadequate secretion phase endometrium. *Fertil. a. Steril.*, 1955, 6, 18.
- Goldzieher J. W., Benigno B. B.* The treatment of threatened and recurrent abortioni a critical review. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1958, 75, 1202.
- Goldzieher J. W., Green J. A.* The polycystic Ovary. I. Clinical and histologic features. *J. clin. Endocr.*, 1962, 22, 3, 325.
- Graetz A.* Chorionic gonadotropins in pregnancy. *Lancet*, 1965, 1, 1283.
- Gregoire L.* Cerclage of the cervix. *Rev. med. Liege*, 1960, 15, 2, 695.
- Greiss F. C., Mauzy C. H.* Genital anomalies in women. An evaluation of diagnosis, incidence, and obstetric performance. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1961, 82, 2, 330.
- Grumbach M. M., Kaplan S. L.* In vivo and in vitro evidence of the synthesis and secretion of chorionic «growth hormone-prolactin» by the human placenta: its purification, immunoassay and distinction from human pituitary growth hormone. В кн.: *Proc. 2. Intern. Congr. Endocr. Amsterdam*, 1965, 1, 691.
- Gueguen J.* Anomalies d'évolution de la grossesse, augmentation des 17-céto-stéroïdes urinaires et traitement cortisonique. Etude de 80 observations. *Gynéc. et Obstet.*, 1961, 60, 5, 617.
- Gueguen J.* Influence de la thérapeutique cortisonique administrée à la mère durant la grossesse sur *Presse méd.*, 1962, 70, 2441.

- Guyomar J.* Les avortements a répétition par anomalie uterine. *Gynecol. prat.*, 1959, X, 1, 37.
- Hagermann D. D., Villee C. A.* A mechanism of action for estrogenic steroid hormones. В кн.: Mechanism of action of steroid hormones. Oxford, 1961, 169.
- Hall C. J.* Cervical incompetence and cervical suture. *South Austr. Clin.*, 1968, 3, 1, 76.
- Hall H. H.* Occlusive trachelorrhaphy for repeated abortion due to cervical incompetence. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1956, 71, 1, 225.
- Hammerstein J., Neviny-Stickel J.* Verminderte Oestrogenausscheidung in der Schwangerschaft nach subtotaler Adrenalektomie. *Acta endocr.*, 1965, 48, 3, 375.
- Hansen H., Nilsson L., Zettergren L.* On threatened abortion. *Acta obstet. gyn. Scand.*, 1963, 42, 117—129.
- Harkness R. A., Love D. N.* Studies in the estimation of urinary pregnanetriol during pregnancy and childhood. *Acta endocr.*, 1966, 51, 4, 526.
- Hervet E., Hughier J.* La chirurgie du col a l'exclusion du cancer invasif et principalement dans les béances l'epithelioma intra-epithelialles. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 1961, 7—30 : XIX Congress de Féd. Nancy, 1961, may.
- Hartemann J.* Temperature basal et diagnostic precoce de la grossesse (not cumment en cas de guersion de sterilité). *Concours med.*, 1959, 81, 28, 3257.
- Hirszfeld L.* Probleme der Blutgruppenforschung. Jena, 1960.†
- Hisaw F.* Comparative effectiveness of estrogens on fluid imbibition and growth of the rat's uterus. *Endocrinology*, 1959, 64, 2, 276.
- Hoet J.-P., Gommers A., Hoet J.J.* Les endocrinopathies gravidiques et leur retentissement sur le foetus et le nouveau-né. *Arch. franc. pédiatr.*, 1961, 18, 83.
- Hudrovic A. et. al.* K terapii insuficiencie hrdla maternice v gravidite. *Čsl. Gyn.*, 1967, 6/7, 488.
- Hughes E. C., Jacobs R. D., Rubulis A., Husney R. M.* Carbonhydrate pathways of the endometrium. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 85, 5, 594.
- Jaffe R., Pion R., Eriksson G., Wigvist N., Diczfalussy E.* Studies on the aromatisation of neutral steroids in pregnant women. *Acta endocr.*, 1965, 48, 3, 413.
- Jaoude F. A., Bauliev E. E., Layle M. F.* Fractionnement par chromatographie sur papier des 17-cetosteroides neutres urinaires au cours de l'hyperplasie virilisante congenitale corticosurrenale; contribution a l'étude de leur biogenese. *Acta endocr.*, 1957, 26, 30.
- Jayle M. F., Weinmann S. H., Baulieu E. E., Vallin Y.* Virilisme post-pubertaire discret par deficiencie de l'hydroxylation en C₂₁. *Acta endocr.*, 1958, 29, 4, 513.
- Jayle M., Robey M.* Interet dy dosage du prègnandioli et des phenolstèroides pour le diagnostic et le traitement des avortements récidivants d'origine hormonale. *Press méd.*, 1962, 70, 1193.
- Joel C. A.* Zur Aetiologie des habituellen Abortes unter Berücksichtigung des männlichen Faktors. *Gynaecologia*, 1962, 154, 5, 257.
- Jung H.* Zur Physiologie und Klinik der hormonalen Uterusregulation. Basel—New York, 1965.

- Kaiser R.* Zur frühzeitigen Abortusprophylaxe mit Gestagen-Östrogen-Kombinationen. Geburtsh. u. Frauenheilk., 1962, 22, 906.
- Kaufmann C., Weber M., Zander J.* Das Problem der hormonalen Behandlung drohender Fehl-Geburten. Dtsch. med. Wschr., 1959, 8, 20, 347.
- Kawashima J., Warita O., Hasegawa G.* Strassmann's operation for double uterus. Follow-up on Thirteen cases. J. Japan. Obstet. Gynec. Soc., 1960, 7, 2, 141.
- Kendall K. A., Hays R. L.* Maintained pregnancy in the rat as associated with progesterone administration and multiple nutrient deficiency. J. Nutr., 1960, 70, 1, 10.
- Kiessling H., Elmquist A.* Verteilung und Ausscheidung von 17-Hydroxyprogesteron-Capronat an der Ratte. Acta endocr., 1958, 28, 4, 502.
- Klopper A., Billewicz W.* Urinary excretion of oestriol and pregnanediol during normal pregnancy. J. Obstet. Gynaec. Brit., 1963, 70, 1024.
- Klopper A. J., Mac Naughton M. P.* Hormones in recurrent abortion. J. Obstet. Gynaec. Brit., 1965, 72, 6, 1022.
- Kumar D., Barnes C., Scott R. E.* Studies in human myometrium during pregnancy. II. Resting membrane potential and comparative electrolyte levels. Am. J. Obstet. Gynec., 1961, 82, 4, 736.
- Kumar D., Goodno J. A., Barnes A. C.* Studies in human myometrium during pregnancy. IV. In vitro progesterone-oxytocin relationship. Am. J. Obstet. Gynec., 1962, 84, 8, 1111.
- Langmade C. F., Notrica S., Demetriou J., Ware A. G.* Pregnanediol excretion in threatened abortion. Am. J. Obstet. Gynec., 1961, 81, 1149.
- Langer G., Hochstoedt B.* Vaginal cytology and abortion. Jnt. J. fertil., 1959, 3, 242.
- Lauritzen C., Lehmann W. D.* Ausscheidung von Dehydroepiandrosteron im Neugeborenenharn. Stimulierung durch Choriogonadotropin und ACTH. Arch. Gynäk., 1965, 200, 7, 699.
- Lauritzen Ch.* Untersuchungen über den Einfluss von ACTH und Cortisonderivaten auf die basale Körpertemperatur der Frau. Zbl. Gynäk., 1957, 47, 1829.
- Lash A. F.* Fertility and reproduction following repair of the incompetent internal os of the cervix. Fertil. a. Steril., 1960, 11, 6, 531.
- Lash A. F.* The incompetent internal os of the cervix: diagnosis and treatment. Am J. Obstet. Gynec., 1960, 79, 552.
- Lash A. F.* The incompetent internal os of the cervix. Ann. New York Acad. Sci., 1962, 97, 746.
- Leathem J. H.* Some biochemical aspects of the uterus. Ann. New York Acad. Sci., 1959, 75, 463.
- Lerat M. F., Grislain J. R.* Effets de la corticothérapie sur la grossesse et sur le nouveau-né. Ouest Med., 1959, 12, 8, 268.
- Liddle G. W.* Tests of pituitary — adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing syndrome. J. clin. Endocr., 1960, 20, 1539.
- Lorraine J. A., Bell E. T.* Hormone excretion during the normal menstrual cycle. Lancet, 1963, 1, 1340.

- Mac Donald J. A.* Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J. Obstet. Gynaec. Brit.*, 1957, 64, 346.
- Mac Donald R. R., Sharman A.* Cervical mucus in early pregnancy. *Int. J. Fertil.*, 1959, 4, 4, 338.
- Machaughton M. C., Greng M.* The conversion of progesterone to pregnandiol in human pregnancy. *J. Obstet. Gynaec. Brit.*, 1965, 72, 6, 1029.
- Mac Rae D. J.* Vaginal cytology and the use of progestational agents. *J. Obstet. Gynaec. Brit.*, 1965, 72, 6, 1038.
- Magnin P., Bertrand J., Gabriel H., Vignal J.* Hyperandrogenie et avortement, a propos d'une observation vérifiée par partition chromatographiques des 17-cétostéroïdes urinaires. *Bull. Féd. Gyn. Obst. franc.*, 1961, 13, 4, 412.
- Mandruzzato G. P.* Ein kasuistischer Beitrag zur habituellen Fehlgeburt. *Zbl. Gynäk.*, 1961, 83, 29, 1147.
- Martin J. D., Mills I. H.* The effects of pregnancy on adrenal steroid metabolism. *Clin. Sci.*, 1958, 17, 137.
- Masters W. H., Maze L. W.* Etiological approach to habitual abortion. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1957, 73, 5, 1022.
- Mey R.* Zur Prophylaxe der Abortiveier mit Gestagenen. *Zbl. Gynäk.*, 1966, 51, 1729.
- Michie E. A.* Oestrogen levels in urine and amniotic fluid in pregnancy with live anencephalic foetus and the effect of intra-amniotic injection of sodium dehydroepiandrosterone sulphate in these levels. *Acta endocr.*, 1966, 51, 4, 535.
- Mikhail G., Allen W. M.* Ovarian function in human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, 99, 3, 308.
- Müller K. J. A., Fuchs F.* Double-blind controlled trial of 6-methyl, 17-acetoxypregesterone in threatened abortion. *J. Obstet. Gynaec. Brit.*, 1965, 72, 1042.
- Montalvo L.* Effect of administered estrogens on the vaginal epithelium during pregnancy and postpartum period. *Acta cytol.*, 1959, 2, 244.
- Müller P., Keller B., Dellenbach P., Levy G.* La place methodes l'électrocoagulation endocervicale parmi les méthodes de traitement de l'incontinence cervico-isthmique. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Franc.*, 1968, 20, 1, 82.
- Nyklíček O.* Выступление в прениях по проблеме: «Is there a condition known or is, there a time period known in which the vaginal epithelium does not respond with marked proliferation to administered estrogen?» *Acta cytol.*, 1958, 2, 389.
- Neumann E., Bernardin D.* La place du cerclage dans le traitement des béances cervico-isthmiques. A propos de 55 observatione. *Gynéc. et Obstét.*, 1963, 62, 3, 355.
- Palmer R.* Le traitement chirurgical des avortements recidivants par bifidite uterine. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 1962, 14, 2, 107.
- Palmer R., Lacomme M.* La béance de l'orifice interne, cause d'avortements a repetition observation de deschirure cervica isthmique repaires chirurgicalement, avec gestation a terme consecutive. *Gynéc. et Obsiét.*, 1948, 47, 905.

- Pearlman W. H.* The conversion of Δ 5-pregnen-3 β -ol, 20-one, to progesterone by homogenates of human placental tissue. *J. Biol. Chem.*, 1954, 208, 231.
- Philipp E.* 50 Fälle von Uterusdoppelbildungen. *Zbl. Gynäk.*, 1948, 70, 4, 321.
- Philipp E.* Die endokrine Funktion der Plazenta und ihre Bedeutung für der Klinik. *Zbl. Gynäk.*, 1955, 4, 129.
- Picot H., Thompson H. G., Murphy C. J.* Surgical treatment of the incompetent cervix in pregnancy. *Obstet. and Gynec.*, 1958, 12, 3, 269.
- Picot H., Thompson G., Murphy C. J.* A consideration of the incompetent cervix. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1959, 78, 4, 786.
- Pigeaud H., Burthiault R., Bethoux R.* Origine et métabolisme des oestrogènes au cours de la grossesse. Le coefficient oestrogenique. *J. Méd. Lyon*, 1963, 1028, 151.
- Piver M. S., Bolognese R. J., Feldman J. D.* Long-acting progesterone as a cause of missed abortion. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, 97, 4, 579.
- Plotz J.* Die Behandlung habitueller Fehlgeburten mit Gestagenen. *Méd. Welt*, 1960, 41, 2134.
- Pokorný J.* Nase zkusenosti se shirodkarovou operacii pri inkompetenci hrdla delozniho v tenotenstivi. *Csl. Gyn.* 1964, 43, 4, 259.
- Pose S. V., Fielitz C.* The effects of progesterone on the response of the pregnant human uterus to oxytocin. В кн.: *Oxytocin*. Oxford, 1961, 229.
- Probst V.* Komplikationen in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett durch Regelwidrigkeiten der Genitalien. В кн.: *Biologie u. Pathologie des Weibes*. Berlin, 1955, 10, 763.
- Rauscher H.* Symptomatik der bedrohten Schwangerschaft. *Arch. Gynäk.*, 1967, 204, 77.
- Rice B. F., Hammerstein J., Savard K.* Steroid hormone formation in the human ovary. II. Action of gonadotropins in vitro in the corpus luteum. *J. clin. Endocr.*, 1964, 24, 7, 606.
- Robey M., Chome E., Plaux G.* Oestrogenes et accouchement prématuré. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 1961, 13, 1 bis, 125.
- Romani J. D., Recht P.* L'emploi des oestrogènes artificiels dans la thérapeutique des menaces d'avortement et d'accouchement prématuré. *Gynéc. et Obstét.*, 1949, 48, 304.
- Roszkowski I., Sroka L.* The effect of the male factor on abnormal pregnancy. *Gynaecologia*, 1962, 154, 321.
- Russo J. N., Palermino D. A.* The modified Shirodkar operation. A 5 year review from Hartford Hospital. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 91, 2, 238—240.
- Ryan K. J.* Biological aromatization of steroids. *J. Biol. Chem.*, 1959, 234, 2, 268.
- Ryan K. J.* Estrogens: blood and placental levels and the factors which control them. В кн.: *Proc. 2 Intern. Congr. endocr. Amsterdam*, 1965, 2, 727.
- Ryan K. J., Smith O. W.* Biogenesis of steroid hormones in the human ovary. В кн.: *Recent Progress in Hormone Res.* New York—London, 1965, 21, 367.

- Savrilescu C., Calin Sh.* Avorturi prin hiperandrogenie. *Obstet. si gynec.*, 1961, 3, 25.
- Schmidt-Matthiesen, Poliwoda H.* Oestrogene, Gefäße und hämorrhagische Diathesen. *Arch. Gynäk.*, 1965, 200, 3, 231.
- Schmidt-Matthiesen H.* Endometrium und Nidation beim Menschen. *Z. Geburtsh. u. Gynäk.*, 1968, 168, 2, 113.
- Schröder R.* Schwangere und kreisende Uterus. Bonn, 1886.
- Schneider H.* Bericht über eigene Erfahrungen mit der Operation nach Shirodkar. *Zbl. Gynäk.*, 1964, 86, 39, 1377.
- Schwers J.* Les Oestrogenes. Bruxelles, 1964.
- Seidl J., Epstein J. A., Kuppermann H.* Comparative pharmacologic evaluation of progesterone and other progestational steroids and their effectiveness in habitual abortion. *Int. J. Fertil.*, 1958, 3, 3/4, 349.
- Shearman R. P.* Some aspects of the urinary excretion of pregnandiol on pregnancy. *J. Obstet. Gynec. Brit.*, 1959, 66, 1, 1.
- Shearman R. P., Garrett W. J.* Double-blind study of effect of 17-hydroxyprogesterone caproate on abortion rate. *Brit. Med. J.*, 1963, 1, 5326, 292.
- Shirodkar V. N.* A new method of operative treatment for habitual abortions in the second trimester of pregnancy. *Antiseptic*, 1955, 52, 4, 299.
- Smith O., Smith G.* Use of diethylstilbestrol to prevent fetal loss from complications of late pregnancy. *New Engl. J. Med.*, 1949, 241, 2, 562.
- Smith O. W., Smith G. V., Gavian N. G.* Urinary estrogens in women. *Am J. Obstet. Gynec.*, 1959, 78, 1028.
- Snaith L.* Clinical aspects of single and recurrent abortions. *Int. J. Fertil.*, 1960, 5, 1, 26.
- Stamm O.* Avortement tardis et accouchements prematures. Paris, 1959; *J. Suisse Med.*, 1959, 89, 383.
- Stamm O., Rawlyer V., Riotton G.* Hormonal basis of the cytological changes during pathological pregnancies. (Symposium). *Acta cyt.*, 1959, 3, 201.
- Steinbeck A. W., Theile H.* Urinary steroids during pregnancy. *Acta endocr.*, 1962, 40, 123.
- Stevenson A. C.* Observations on the results of pregnancies in women resident in Belfast III. *Ann. Hum. Genet.*, 1959, 23, 415.
- Strassmann P.* Die operative Vereinigung eines doppelten Uterus (Nebst Bemerkungen über die Korrektur der sogenannten Verdopplung des Genitalkanals). *Zbl. Gynäk.*, 1907, 31, 43, 1322.
- Sweney W. J.* III. Hysterosalpingography. I. Accuracy of preoperative hysterosalpingograms. *Obstet. a. Gynec.*, 1958, 6, 640.
- Swyer G. J., Little V.* Progestational agents and disturbances of pregnancy. *J. Obstet. Gynaec. Brit.*, 1965, 72, 6, 1014.
- Szendi B.* Operative treatment of insufficiency of the cervical os in pregnancy. *Wien. klin. Wschr.*, 1961, 73, 618.
- Szulman A. E.* Chromosomal aberrations in spontaneous human abortions. *New Engl. J. Med.*, 1965, 272, 811.

- Tacchi D., Snaith L.* The surgical treatment of recurrent late abortion. *J. Obstet. Gynaec. Brit.*, 1962, 69, 4, 608.
- Tarjan G.* Zervikale Insuffizienz als Frühgeburtsursache. *Zbl. Gynäk.*, 1964, 86, 50, 1766.
- Taylor E. S., Bruns P. D., Drose V.* Estriol in pregnancy. *Obstet. and Gynec.*, 1965, 25, 2, 177.
- Thiersch J. B., Landa J. F., West T. C.* Transmembrane potentials in the rat myometrium during pregnancy. *Am. J. Physiol.*, 1959, 196, 4, 901.
- Troen P.* Perfusion studies of the human placenta. II. Metabolism of C^{14} -17 β -estradiol with and without added human chorionic gonadotropin. *J. clin. endocr.*, 1961, 21, 895.
- Tsoutsoulopoulos C., Papathanassion S. C.* Surgical treatment of the incompetent cervix during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964, 88, 4, 553.
- Tulsky A. S., Koff A. K.* Some observations on the role of the corpus luteum in early human pregnancy. *Fertil. a Steril.*, 1957, 8, 2, 118.
- Tupper C., Moya F., Stewart L., Weil R., Gray J., Halifax.* The problem of spontaneous abortion. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1957, 73, 313.
- Ueda J., Omichi J., Matsuura S.* Corpus-luteum-Hormon bei drohendem Abort unter besonderer Berücksichtigung der Behandlung mit Hydroxyprogesteroncapronat (Proluton-Depot). *Z. Geburtsh. u. Gynäk.*, 1959, 153, 172.
- Ullery J. C., Shabaheh E. H.* The cervical-mucus smear during pregnancy and the fate of conception. *Obstet. a. Gynec.*, 1957, 10, 3, 233.
- Vackel D. B., Kempers R. D., McConahey W. M.* Adrenocorticosteroid therapy in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1966, 96, 7, 985.
- Varangot J., Seeman A., Cedard L.* Quelques données récentes sur le métabolisme des oestrogènes chez la femme. *Path. et Biol.*, 1959, 7, 3/4, 423.
- Varangot J., Cedard L., Yannotti S.* Perfusion of the human placenta in vitro: study of the biosynthesis of estrogens. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 92, 534.
- Villee C. A.* Die Beeinflussung von Enzymen in Uterus und Plazenta durch Oestrogene. *Klin. Wschr.*, 1961, 39, 173.
- Wagner H.* Studies on the uterotrophic effects of steroids and gonadotropins. *Z. Geburtsh. Gynäk.*, 1961, 156, 257.
- Watteville H. de, Borth R., Gsell M.* Effect of di-a-tocopherol acetate on progesterone metabolism. *J. clin. Endocr.*, 1948, 8, 11, 982.
- Wawryk R.* *Polski Tyg. Lek.*, 1964, 49, 1894.
- Webster H. D., Beacham D. W., Beacham W. D.* Surgery in the prevention of abortion. *J. Louisiana Med. Soc.*, 1960, 112, 421.
- Whittelan M. J., Nola W. T.* Accuracy of the immunologic pregnancy test in early pregnancy and abortion. *Obstet. a. Gynec.*, 1966, 27, 1, 69.
- Wide L., Gemzell C.-A.* An immunological method for the assay of human chorionic gonadotrophin. *Acta endocr.*, 1960, 35, 261.

- Wide L.* An immunological method for the assay of human chorionic gonadotrophin. Uppsala, 1962, 111 p.
- Wilson R. B., Minn R.* Habitual abortion: hormonal physiology and a suggested endocrine treatment for selected patients. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1955, 69, 3, 614.
- Wingate L.* Chromosome abnormality as a possible cause of habitual abortions. *Brist. med. Chir. J.*, 1965, 80, 57.
- Zander J.* Relationship between progesterone production in the human placenta and the foetus. В кн.: Progesterone and the defence mechanism of pregnancy. London, 1961, 32.
- Zander J.* Die Hormonbildung der Plazenta und Bedeutung für die Frucht. *Arch. Gynäk.*, 1963, 198, 113.
- Zander J.* Progesterone and its metabolites in the placentalfoetal unit. В кн.: Proc. 2 Intern. Congr. Endocr. Amsterdam, 1965, 2, 721.
- Zander J.* Die bedrohte Schwangerschaft. Die Behandlung der bedrohten Schwangerschaft. *Arch. Gynäk.*, 1967, 204, 2/3, 95.
- Zidowsky J., Kazda S.* Vliv syntetických extrogenu na posevni sliznici a delozni hidlo v casnem tehotenstivi. *Ceskosl. Gynek.*, 1960, 7, 516.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава I. Основные этиологические факторы привычного выкидыша	5
Глава II. Обследование женщины, страдающих привычным выкидышем	24
Глава III. Специальные методы исследования беременных, имевших привычный выкидыш	49
Глава IV. Лечение вне беременности женщины с привычным выкидышем	74
Глава V. Лечение привычного выкидыша эндокринного происхождения	101
Комплексное гормональное лечение при привычном выкидыше, связанном с гипофункцией яичников	101
Лечение при привычном выкидыше, связанном с повышенной продукцией андрогенов и гестагенов	122
Глава VI. Хирургическое лечение истинно-цервикальной недостаточности во время беременности	136
Заключение	159
Литература	168

*Бодяжсина Вера Ильинична, Любимова Александра Игнатьевна,
Розовский Иосиф Соломонович*

ПРИВЫЧНЫЙ ВЫКИДЫШ

Редактор А. П. Кирющенко

Техн. редактор *Н. А. Пошкробнева*. Корректор *Т. В. Тверитнева*
Художественный редактор *Л. Д. Виноградова*. Переплет художника *В. Л. Вольф*

Сдано в набор 25/VIII 1972 г. Подписано к печати 12/X 1972 г.
Формат бумаги 84×108¹/₃₂. 5,75 печ. л. (условных 9,66 л.) 10,15 уч.-изд. л.
Бум. тип. № 1. Тираж 10 000 экз. МН-76. Цена 75 коп. Заказ 575.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8
Московская типография № 11 Союзполиграфпрома Государственного Комитета
Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии и книжной тор-
говли. Москва, 88, Угрешская, 12.