

Н.Г. КОШЕЛЕВА

**ПРОФИЛАКТИКА  
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ  
ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ  
И СМЕРТНОСТИ**

МЕДИЦИНА-1979

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

Н. Г. КОШЕЛЕВА

**ПРОФИЛАКТИКА  
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ  
ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ  
И СМЕРТНОСТИ**



МОСКВА  
«МЕДИЦИНА» 1979

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на большие успехи советского здравоохранения в снижении перинатальной заболеваемости и смертности, частота мертворождаемости и ранней детской смертности, а также детской заболеваемости в настоящее время остается высокой. Среди причин, приводящих к перинатальной потере детей, одно из основных мест принадлежит недонашиванию. Особую угрозу представляет прерывание беременности в первую ее половину, чреватое неблагоприятными последствиями для плода. Теперь установлено, что нарушение в развитии зародышей в ранние сроки беременности имеет большое значение. Именно в этот период развивающийся плод особенно чувствителен к воздействиям внешней среды. В это время закладываются органы и образуются признаки, характеризующие индивидуальные особенности организма, сохраняющиеся в последующей жизни. Вместе с тем внутриутробное развитие плода в ранние сроки беременности остается в значительной степени скрытым от врачей, так как диагностика осложнений раннего эмбриогенеза в клинике очень трудна, а подчас и совсем невозможна.

Современные методы лечения, применяемые при угрожающем недонашивании, так же как и при других осложнениях беременности, направлены в основном на терапию материнской патологии, без должного учета репаративных возможностей плода. Вместе с тем изучение данных литературы показало, что если к настоящему времени довольно подробно изучены вопросы патогенеза нарушений нормального течения эмбриогенеза и некоторые вопросы тератологии, то данных о том, можно ли и стоит ли вмешиваться в эти процессы, воздействовать на них и изменять их, почти не имеется.

Проведенные в Институте акушерства и гинекологии АМН СССР (Ленинград) многолетние экспериментальные и клинические исследования по изучению внутриутробного плода показали его большие возможности к репарации, обнаруживаемые при различных патогенных воздействиях на материнский организм и при различных осложнениях беременности, в том числе при угрожающем аборте в ранние сроки беременности. Выяснено, что процессы восстановления внутриутробных повреждений плода можно стимулировать. В этом отношении особенно эффективным оказался отечественный препарат сигетин. Повышение репаративных возможностей плода обнаружено также после применения таких широко используемых в акушерской практике препаратов, как прогестерон и витамин Е, на что до сих пор не было обращено должного внимания.

Монография состоит из двух основных разделов: клинического и экспериментального.

В экспериментальном разделе показано, что после различных вариантов экспериментального нарушения эмбриогенеза в процессе дальнейшего внутриутробного развития происходит самопроизвольная репарация организма. Нередко она бывает неполной и потомство рождается неполноценным. Применяя комплекс экспериментальных лечебных воздействий на материнский организм, можно способствовать более быстрому и более полному восстановлению состояния плода, нарушенного в процессе внутриутробного развития. Примененный впервые для этой цели отечественный препарат сигетин, стимулирующий маточно-плацентарное кровообращение и способствующий трансплацентарному переходу веществ, оказался весьма полезным для улучшения условий развития плода. Благоприятные результаты получены также при использовании с этой целью прогестерона и витамина Е.

Данный раздел работы дает основание считать, что можно способствовать благоприятному развитию зародыша и плода в тех случаях, когда по каким-либо причинам ранний эмбриогенез протекает неблагоприятно, что следует разрабатывать и применять способы лечебных воздействий, улучшающих условия жизнедеятельности плода, и использовать их даже тогда, когда у матери уже не определяется никаких патологических симптомов. Следовательно, уже в ранние сроки беременности

плод может и должен стать объектом непосредственного внимания врача.

Второй раздел книги — клинический. Переходя к клинике, мы прежде всего попытались, по данным литературы и собственных исследований, выявить связь между клинической симптоматикой осложнений беременности и состоянием плода. Нам казалось, что наиболее подходящим осложнением беременности для разрешения этой задачи может явиться угрожающий аборт. Имеются данные, показывающие, что кровотечение, перенесенное женщиной в ранние сроки беременности, оказывает отрицательное влияние на плод. Поэтому нас интересовало главным образом состояние детей (ближайшие и отдаленные результаты), которые родились у женщин, перенесших при данной беременности угрожающий аборт. При этом производилось сопоставление клинических симптомов угрожающего прерывания беременности, особенностей течения беременности и родов с состоянием детей при рождении и последующим их развитием.

Убедившись на собственном опыте, что при угрожающем прерывании беременности наблюдается большой процент нарушений внутриутробного развития плода, и располагая цифрами, которые могли бы явиться контролем, мы применили в клинике при угрожающем аборте с целью повышения жизнедеятельности плода сигетин, прогестерон, оксипрогестерон капроат, туринал, а также витамин Е и получили благоприятные результаты.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что уже в настоящее время можно применять лечебные мероприятия, способствующие быстрой ликвидации последствий нарушения раннего периода развития плода. Такие мероприятия важны для профилактики не только перинатальной заболеваемости и смертности, но и для оздоровления контингента новорожденных детей.

Экспериментальный раздел работы выполнен в лаборатории нормальной и патологической физиологии Института акушерства и гинекологии АМН СССР (ИАГ АМН СССР) под руководством лауреата Государственной премии проф. Н. Л. Гармашевой.

## **ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ**

### **Некоторые теоретические предпосылки к профилактике перинатальной заболеваемости и смертности**

Нарушения нормальной жизнедеятельности плода в первые месяцы беременности в значительной степени ответственны за дальнейшее его развитие. В этот период идет закладка всех органов и темп развития зародыша очень высок. Развивающийся плод находится в тесной связи с материнским организмом, который составляет для него внешнюю среду. Весьма разнообразные воздействия на материнский организм могут оказывать влияния и на плод.

А. П. Дыбан (1959), обобщив данные литературы и проведя собственные исследования, пришел к выводу, что у человека в ранние сроки беременности погибает 30% яйцеклеток и эмбрионов. По данным Stickle (1968), на каждую тысячу зачатий приходится 295 случаев гибели плода и 17 — гибели новорожденных, в 38% плодное яйцо погибает в первые 3 нед, в 43% — на 4—11-й неделе, в 10% — на 12—19-й неделе и только в 9% — в остальные сроки беременности.

Причины этого различны. Имеют значение генетические факторы — образование неполноценных наследственных комплексов и хромосомных aberrаций; состояние яйцеклетки, в частности ее «перезревание» и качество спермы в момент оплодотворения; возникновение abortивных яйцеклеток и т. д. Однако в последнее время придается все большее значение состоянию материнского организма как в момент зачатия, так и в первые месяцы беременности.

Заболевания, неполноценное питание, курение, изменение режима, неблагоприятное влияние внешней среды и прочие причины, которые иногда даже трудно заметить и выявить, — все это может оказать отрицательное действие на зародыш и привести его к гибели.

По мнению Н. Л. Гармашевой (1967), нарушение маточно-плацентарного кровообращения, обеспечивающего нормальную связь между организмами матери и плода, изменение его регуляции имеет первостепенное значение в повреждении развивающегося зародыша и плода.

Плод особенно чувствителен к патогенным воздействиям в критические периоды развития. П. Г. Светлов (1954—1960) пишет, что главным признаком критических периодов является повышение чувствительности к действию внешних агентов, так как в этот период наблюдаются исключительно высокая повреждаемость и особые показатели обмена веществ. Критические периоды наблюдаются и в развитии отдельных органов и систем. При действии патогенных факторов на организм беременной поражаются именно те органы и системы, которые в момент воздействия находятся в состоянии усиленной дифференцировки и повышенного обмена. Особенно высока чувствительность зачатков нервной, сердечно-сосудистой системы и крови.

Для млекопитающих, как показали работы П. Г. Светлова и Г. Ф. Корсаковой (1954, 1959), критические периоды связаны с формированием связей зародыша с материнским организмом — с имплантацией зародыша в стенку матки и развитием плаценты. Авторы изучали влияние на эмбриогенез крыс разных повреждающих факторов с различным механизмом действия: перегревания, токсических доз наркотика (эфир и гексанасбат), рентгеновских лучей.

Большая повреждаемость зародыша в первый критический период и высокая чувствительность плаценты к действию патогенных факторов во второй критический период были показаны также в работах, которые проводились в Ленинграде под руководством проф. Н. Л. Гармашевой, в Москве под руководством проф. В. И. Бодяжиной, проф. И. А. Аршавского и другими исследователями. Однако нельзя результаты опытов, полученных на животных, без коррекции перенести на человека. Существуют специфические различия чувствительности эмбрионов животных и человека к повреждающим агентам и особенно к фармакологическим средствам. Это отчетливо проявилось в трагедии с талидомидом. Почти все лабораторные животные высокоустойчивы к его действию, в то время как очень малые дозы этого препара-

та у человека вызывают тяжелые уродства. Вместе с тем имеется много фармакологических средств, которые являются тератогенными для животных и оказываются безвредными для человека (Дыбан А. П., 1967; Delecoir, 1963; Tuchmann-Duplessis, 1964, 1971, и др.).

Критические периоды развития для человека имеют не меньшее значение, чем для животных. П. Г. Светлов (1962) использовал метод сопоставления совокупности признаков зародышей крысы и человека на разных стадиях развития при помощи «уровней развития» Стритера, или «эквивалентных возрастов», по Отису и Бренту. Он подсчитал, что «первый критический период развития крысы соответствует у человека первой неделе после зачатия, а второй — 5—8-недельному возрасту зародышей человека, органогенез же с критическими периодами развития отдельных органов приходится на 3—5-ю неделю развития зародыша человека. В этот период можно ожидать наряду с гибелью плода максимального количества локальных уродств и пороков развития. Возможно, что периоды формирования чувствительных микроструктур головного мозга несколько продолжительнее.

Клинические данные подтверждают теорию критических периодов внутриутробного развития плода. Так, А. А. Додор (1963), изучавшая влияние острых инфекционных заболеваний, перенесенных беременными женщинами, на внутриутробный плод, установила ряд особенностей. Если заболевание протекало в первые 12 нед беременности, то в 19% случаев наблюдалось недонашивание, в 9,5% — мертворождение и в 9,5% — пороки развития плода. При заболевании на 21—28-й неделе беременности уродств плода не было совсем, мертворождения составили всего лишь 1,5% и недонашиваемость — 12,5%. При заболевании в последнюю треть беременности пороков развития плода не было, но мертворождения возросли до 7,4%.

Г. Фламм (1962) пишет, что если заболевание краснухой наступало в I триместре беременности, то уродства плода были в 12% случаев и мертворождение — в 7,2%; при заболеваниях во II триместре пороки развития плода уменьшились до 3,8%, а мертворождение — до 5,6%, а при заболевании в последний триместр беременности аномалий развития не было вовсе, а мертворождение составило 1,7%.



По сводным данным Е. Н. Тер-Григоровой и В. С. Тер-Григорова (1967), после болезни Боткина, перенесенной женщиной в I триместре беременности, аномалии развития наблюдались в 22,2% случаев, во II — в 6% и при заболевании в III триместре беременности — в 2,4%. Спонтанные аборт и мертворождение соответственно были: при заболевании в I триместре в 25,5% случаев, во II в 17,8% и в III в 9,2%.

Первый критический период у человека уловить практически невозможно и о нем можно судить лишь косвенно. Не исключено, что у части женщин, страдающих бесплодием, беременность наступает, но прерывается на самых ранних этапах развития. А. П. Дыбан (1959) пришел к выводу, что для ранних стадий развития эмбрионам человека и млекопитающих свойственно несоответствие между патологическими изменениями зародыша и клиническими проявлениями нарушения беременности, которые значительно запаздывают по времени.

Второй критический период — период плацентации — у человека начинается с момента васкуляризации ворсин, которая происходит на 3-й неделе беременности (Пэттен Б. М., 1959; Кнорре А. Г., 1963; Брусиловский А. И., 1976; Wilkin, 1958; Reynolds, 1966, 1967; Hamilton, Boyd, 1971, и др.). Если о начале периода плацентации можно сказать определенно, то этого нельзя сказать об окончании этого периода. В. И. Бодяжина (1966) полагает, что концом периода плацентации можно считать момент полного формирования основных структур плаценты и развития ее важнейших функций (11—12 нед). А. И. Брусиловский (1976), проведя обширное комплексное исследование с использованием морфологических, гистохимических и биометрических методов изучения структур плацентарного барьера человека, пришел к выводу, что морфофункциональная зрелость плаценты наступает к 12—14-й неделе беременности. Э. Говорка (1970) на основании анализа литературы установил, что плацента достигает своей окончательной толщины на III и IV лунном месяце. Во второй половине беременности плацента вступает в стадию зрелости, расцвета, а затем старения, причем признаки старения могут появиться в разное время, чаще в начале III триместра. С этим не соглашаются Hamilton, Boyd (1971) и обосновывают свое мнение в большой обзорной статье, посвященной развитию плаценты человека. Они считают, что

плацента продолжает увеличиваться в массе и размере (толщина и диаметр) до конца беременности, но после VI месяца (с VII по X) этот процесс происходит медленнее. Того же мнения придерживается Klorperg (1969).

З. П. Жемкова, О. И. Топчиева (1973) пишут, что, по мнению большинства исследователей, полный переход к плацентарному кровообращению у зародыша человека происходит в конце II — начале III месяца внутриутробного развития. Однако эти авторы, так же как и И. А. Аршавский (1960), склоняются к тому, что этот процесс завершается не ранее III—IV месяца беременности.

Период плацентации является критическим также потому, что в это время, помимо активных процессов, происходящих в плаценте, связанных с образованием сосудистой сети, установлением плацентарного кровообращения, ростом ее, повышаются метаболические процессы и идет закладка органов плода. Особое значение в этот период приобретает функциональное состояние плаценты. Н. Л. Гармашева (1967) пишет: «Обладая мощными механизмами регуляции обмена веществ и кровообращения, плацента берет на себя значительную часть функций приспособления плода к внешней среде, что особенно важно в период, когда плод еще мал и способен лишь к самым элементарным приспособительным реакциям на уровне, свойственном примитивным живым существам. В начале беременности и, пожалуй, в течение всей ее первой половины приспособительные (в интересах плода) реакции плаценты во много раз разнообразнее и сложнее, чем у самого плода. Основная сущность плацентарной функции собственно и состоит в дифференцировке внешних воздействий, т. е. в блокировании вредных и в превращении многих других влияний в полезные для плода и нужные ему именно в данное время».

Помимо критических периодов в ранние сроки беременности, В. И. Бодяжина (1966) обращает внимание на средние сроки внутриутробного периода (с 18—20-й и с 22—24-й недели), считая, что в этот период в организме развивающегося плода возникает ряд морфологических структур и функций, приближающихся по своему характеру к структурам и процессам, свойственным организму новорожденных. Таким образом, плод в первые недели внутриутробного развития является наиболее

уязвимым и легко подвергается воздействию различных патогенных факторов, поэтому защита плода, предупреждение его повреждений в этот период имеют большое значение для профилактики перинатальной заболеваемости и смертности.

### **Пути профилактики нарушений эмбриогенеза**

За период беременности женщина может неоднократно заболеть, принимать лекарства, подвергаться различным воздействиям и пр. Все это может отразиться на внутриутробном плоде. И если плод в результате этих воздействий повреждается, то сможет ли он еще до рождения восстановить свое состояние? Иными словами, обладает ли плод способностью к репарации, к восстановлению своего нарушенного состояния в процессе последующего развития? К сожалению, этот вопрос изучен недостаточно. В литературе имеются немногочисленные сведения, касающиеся восстановления состояния зародыша после повреждения его рентгеновскими лучами. Вместе с тем эта проблема важна не только для теоретической медицины, но и для практической, так как разрешение ее выявит возможность активной «защиты», активного воздействия на плод путем изменения состояния матери.

Какими же путями может идти «защита» плода, развивающегося внутриутробно, профилактика нарушений его развития, его заболеваний — профилактика антенатальных повреждений плода? Нам представляется, что для этого могут быть использованы два пути.

Первый путь — это своевременное лечение осложнений и заболеваний беременной женщины. Лечение беременной будет являться одновременно и профилактикой заболевания плода.

Второй путь — это применение специфических средств, воздействующих на матку, благодаря которым улучшаются условия существования плода.

Остановимся на первом пути воздействия на плод, т. е. на лечении осложнений и заболеваний матери. Своевременное применение лекарственных средств и необходимых мероприятий у заболевшей беременной женщины дает возможность значительно снизить частоту мертворождений, асфиксий и гипотрофий новорожденных, врожденных аномалий развития плода. Примеров

этому достаточно в клинической практике. Однако, если во второй половине беременности плод доступен для изучения и его состояние можно контролировать в процессе лечения, то в ранние сроки беременности вся терапия (гормоны, витамины, глюкоза и т. д.) носит эмпирический характер. Лечение обычно заканчивается тогда, когда улучшается состояние матери, без учета влияния этого лечения на плод.

Вместе с тем имеются данные, указывающие на то, что заболевание плода нередко начинается с ранних сроков беременности. Так, И. С. Цыбульская (1969) заметила, что нарушения в состоянии чаще встречаются у детей тех женщин, у которых обострение ревматизма наступает в ранние сроки беременности. Поэтому в ряде случаев важно оказать помощь плоду тогда, когда можно лишь предположить нарушение условий его развития. Подтверждением этой мысли являются наблюдения Е. Г. Титовой (1965), Л. А. Решетовой (1968). Применение комплекса профилактических и лечебных мероприятий у больных с пороками сердца, начиная с первых месяцев беременности, привело к уменьшению частоты асфиксий новорожденных, мертворождаемости и гипотрофии новорожденных по сравнению с теми женщинами, у которых те же профилактические и лечебные мероприятия начинались после 20 нед беременности.

Тактика ведения беременных с сахарным диабетом, разработанная в Институте акушерства и гинекологии АМН СССР, дала возможность добиться существенных успехов в исходах беременности у этого контингента женщин. Ряд мероприятий, проводящихся с ранних сроков беременности,—компенсация сахарного диабета с доведением сахара крови в течение дня до нормы и с широким использованием инсулинотерапии, своевременное выявление и лечение осложнений беременности, госпитализация в ранние сроки и затем дважды на протяжении беременности, дали возможность снизить перинатальную смертность до 3,12%. Перинатальная смертность для больных с декомпенсированным диабетом составила 10,9% (Баранов В. Г., Беккер С. М., Уголева С. В., 1975).

Регулярное наблюдение, плановая госпитализация и лечение с ранних сроков беременности больных гипертонической болезнью с применением гипотензивных, сосудорасширяющих и других средств, а также включение

в комплекс терапий эстрогенов (фолликулина) позволили добиться уменьшения поздних самопроизвольных аборт в 2 раза, а преждевременных родов — в 1½ раза при снижении перинатальной смертности с 13,5 до 8,2% (Школьник Б. И. и др., 1976).

Примером эффективной профилактики перинатальной заболеваемости и смертности является работа, проведенная О. Г. Фроловой, Г. П. Бархатовой, М. Ф. Янковой (1976). Используя диспансеризацию, своевременное обследование и лечение вне беременности и с ранних ее сроков женщин с отягощенным акушерским анамнезом, они добились хороших результатов. У всех наблюдаемых женщин родились живые дети и лишь двое были недоношенными.

Для антенатальной охраны плода большое значение имеет профилактика его заболевания при инфекционном поражении беременной женщины. Помимо тератогенного влияния инфекционных заболеваний на плод, которое легко выявить, они способны оказывать воздействие менее заметное, которое может проявиться в большой чувствительности к травматизации плодов в родах, в отставании их в развитии, в изменении их реактивности и постнатального развития. Все эти проявления действия инфекции на плод определить труднее, чем бросающееся в глаза тератогенное влияние. Однако они имеют не меньшее, а может быть, и большее социальное значение, учитывая возможность длительного носительства инфекции без клинических ее проявлений.

Противоинфекционная терапия латентных очагов инфекции с ранних сроков беременности, проводившаяся в ИАГ АМН СССР, дала благоприятные результаты. Лечение листериоза уменьшило частоту недонашивания беременности с 60 до 2,4%, мертворождаемость с 27 до 3,6%, а врожденные пороки с 21 до 6% (Ярцева Л. Д., Прудникова В. В., 1968). Терапия хронического тонзиллита при беременности также оказывается результативной: недонашивание уменьшается с 71,6 до 1,8%, перинатальная смертность плода — с 10 до 2,5% (Степанова Г. Н., Терентьева Т. А., 1968).

Для профилактики перинатальной заболеваемости и смертности большое значение имеют также и такие факторы, как правильный режим дня, достаточный сон, своевременное освобождение от вредных работ, своевременная госпитализация, полноценное питание и т. д.

Еще в 1955—1956 гг. Morris, Osborn, Wright, вводя радиоактивный натрий в миометрий, установили, что при постельном режиме беременной маточно-плацентарное кровообращение увеличивается. Позже Courey с соавт. (1970), Beischer, O'Sullivan (1972) показали, что госпитализация беременных и соблюдение постельного режима приводят к увеличению экскреции эстриола с мочой.

Профилактика перинатальной заболеваемости и смертности путем лечения осложнений беременности или сопутствующих ей заболеваний материнского организма тесно переплетается с вопросами медикаментозной терапии. В настоящее время накопилась большая литература, освещающая влияние тех или иных препаратов на плод, прохождение лекарств через плацентарный барьер и т. д. Во многих работах подчеркивается вредное влияние ряда лекарств на плод, которое объясняется, возможно, тем, что нарушается барьерная функция плаценты, которая полноценно может осуществляться лишь в физиологических условиях. В настоящее время доказано, что многие лекарственные препараты, биохимически активные вещества, химические яды, вирусы, бактерии и др. могут проникать через плацентарный барьер. Например, И. Г. Фридлянд (1975) пишет, что уже известно 600 названий средств, которые проходят через плацентарный барьер. Следует учитывать изменение барьерной функции плаценты под влиянием различных патологических воздействий, заболеваний и осложнений беременности. Как показали экспериментальные и клинические исследования, нарушение барьерной функции плаценты может наступить под влиянием гипертермии или охлаждения, интоксикации, аноксии, при действии стероидных гормонов, инфекционных заболеваниях, токсикозах беременных и других осложнениях или заболеваниях беременных. Особое значение имеет участие плода в процессах инактивации и выведения веществ (Бодяжина В. И., 1966, и др.). Повреждающее действие на плод ряда медикаментозных средств объясняется именно тем, что многие вещества (барбитураты, наркотики, салицилаты, сульфамиды, гормоны и т. д.) инактивируются не полностью и длительное время находятся в организме плода. Вопросам барьерной функции плаценты посвящены исследования ряда авторов (Бодяжина В. И., Кирющенко А. П., 1969, 1974; Чернух

А. М., Александров П. Н., 1969; Василевская Н. Л. и др., 1972; Брусиловский А. И., 1976; Говорка Э., 1970; Lewis, 1974; Hawkins, 1974; Bourne, 1976, и др.).

Таким образом, назначая женщинам в ранние сроки беременности медикаментозные средства, необходимо помнить, что некоторые из них могут оказать на зародыш отрицательное влияние.

Вместе с тем известно, что женщины при беременности часто применяют лекарства. Так, Reskham, King (1963) подсчитали, что 92% беременных принимали в течение беременности одно лекарство, а 3,9% — десять и более. 76,6% женщин, родивших детей с врожденными аномалиями развития, пользовались медикаментозными средствами на протяжении беременности, тогда как среди женщин, родивших здоровых детей, принимали лекарства только 32% беременных (Петров-Маслаков М. А., Репина М. А., 1967). Особенно опасно применение медикаментов в ранние сроки беременности. Так, 8,4% женщин, родивших детей с уродствами, лечились различными медикаментами в ранние сроки беременности (Пап А. П., 1968). Почти треть всех препаратов, принятых 387 беременными, родившими детей с аномалиями развития, пришлось на первые 12 нед беременности (Петров-Маслаков М. А., Репина М. А., 1967). Karkinen с соавт. (1974), изучая тератогенное влияние гриппа на плод, подсчитали, что 52,2% женщин, родивших детей с дефектами центральной нервной системы и переболевшие гриппом в I триместре беременности, получали медикаментозные средства. Однако неболевшие женщины, родившие детей с уродствами, также достаточно часто употребляли медикаментозные средства (28,5%).

Учитывая все это, легко понять, что отличить, где отрицательное влияние на плод оказало само заболевание или осложнение беременности, а где используемые медикаментозные средства, не всегда представляется возможным.

Заканчивая анализ сведений, касающихся профилактики нарушений развития плода при лечении заболеваний и осложнений у беременных, мы хотим подчеркнуть следующее. Здесь приведены далеко не все имеющиеся работы, в которых анализируются материалы, касающиеся состояния плода при лечении заболеваний или осложнений беременности. Однако во многих работах

трудно отличить профилактику повреждений плода от его лечения. Тем не менее основного принципа — «проводя лечение матери, мы всегда осуществляем профилактическое лечение плода» — пытаются придерживаться всегда. Вместе с тем в этом вопросе еще много неясного, поэтому поиски путей и средств, которые бы дали возможность целенаправленно воздействовать на плод, повысить его репаративные возможности, имеют не только теоретическое, но и практическое значение.

Теперь остановимся на втором пути профилактики нарушений развития плода — применении специфических средств, воздействующих на матку и улучшающих условия существования плода. Этот путь особенно важен потому, что он, по-видимому, широко применим при любых подозрениях на неблагополучие раннего периода внутриутробного развития и состоит в основном в регуляции маточно-плацентарного кровообращения, являющегося одним из важнейших патогенетических факторов в большинстве эмбрио- и фетопатий. Для обеспечения сложных процессов, происходящих в матке во время беременности, весьма важна также нормальная реактивность матки по отношению к плаценте и развивающемуся зародышу, поэтому для нормализации условий развития плода следует применять также средства, способствующие нормальной функции матки. Некоторые из них в течение многих лет применяются в акушерстве и благоприятный их эффект установлен эмпирически. К ним относятся прогестерон, который необходим на ранних этапах беременности и способствует имплантации зародыша, развитию плаценты, росту самой матки и многим другим процессам, обеспечивающим нормальное протекание беременности, а также витамин Е, имеющий из всех витаминов наибольшее значение в процессах репродукции и обеспечении эмбриогенеза. Оба этих препарата вплоть до настоящего времени применяли главным образом по показаниям со стороны матери. Вместе с тем их, видимо, можно применять и по показаниям со стороны плода.

Быстрая нормализация кровообращения в матке, увеличение объемной скорости кровотока, способствующей лучшему кислородному снабжению развивающейся плаценты и эмбриона, достигаются введением эстрогенов, являющихся мощным физиологическим регулятором маточно-плацентарного кровотока, оказывающим



многогранное влияние на сосуды матки и плаценты. Однако внедрению эстрогенов в практику мешало отсутствие препаратов, годных для внутривенного введения. Разрешению этого вопроса помогли успехи синтетической химии. Так, в отделе фармакологии Института экспериментальной медицины (ИЭМ) АМН СССР С. В. Торфом и Н. В. Хромовым-Борисовым (1950) синтезирован водорастворимый препарат — сигетин, который по химической структуре подобен синэстролу, но отличается от него наличием сульфокалиевых и сульфонатриевых групп вместо гидроксильных. Сигетин представляет собой дикалиевую соль дисульфомезо-3,4-дифенилгексана.

Сигетин представляет собой белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в горячей воде и около 2% — в воде комнатной температуры. Испытания, проведенные в эксперименте в отделе фармакологии ИЭМ, показали, что препарат не оказывает заметного побочного эффекта.

Сигетин не имеет собственно эстрогенного действия, он не вызывает течки у животных (Дильман В. М., 1971). Как показали Ч. Кишш с соавт. (1975), сигетин, связываясь в организме с чувствительными к эстрогенам рецепторами гипофиза, гипоталамуса и миометрия, препятствует соединению последних с натуральными эстрогенами. В этом отношении он проявляет «антиэстрогенное» действие. «Антиэстрогенное» действие сигетина обнаружили также Ш. Багдань (1977) и Э. П. Бехтерева (1977). После введения самкам крыс сигетина вместо увеличения массы матки, которое обычно происходит при введении эстрогенов, Ш. Багдань наблюдал, напротив, ее уменьшение. Э. П. Бехтерева, применяя одновременно сигетин и диэтилстильбэстрол у крыс, обнаружила, что эти препараты вступают в конкурентные отношения на уровне специфических рецепторов. При этом сигетин блокирует как центральный (увеличение массы яичника), так и периферический эстрогенный эффект, оккупируя эстрогенчувствительные рецепторы матки (масса матки уменьшается). Сигетин нерастворим в жирах и лишен канцерогенных свойств (Аничков С. В., 1971). В эксперименте не только не наблюдается бластомогенного действия препарата, но он даже тормозит рост перевивной, опухоли молочной железы у мышей-самцов (Анисимов В. Н. и др., 1973).

В. М. Дильман (1959, 1960) наблюдал тормозной эффект сигетина на половое созревание инфантильных самок мышей. На основании этих опытов автор считает, что сигетин является гипофизарным ингибитором. Э. П. Бехтерева полагает, что препарат оказывает избирательное, преимущественно ингибирующее действие на гонадотропную функцию яичника.

Пригодность сигетина для лечения острых гипоксических состояний плода стала ясной после первого же экспериментального исследования на крысах, проведенного В. П. Михедко (1959) в лаборатории, руководимой проф. Н. Л. Гармашевой в ИАГ АМН СССР. В первые же минуты после внутривенного введения крысам 1—2 мл 2% раствора сигетина у плодов, находящихся в условиях экспериментальной асфиксии, наблюдалось учащение сердцебиения.

Для выяснения вопроса, действует ли сигетин на сосуды матки, предпринято экспериментальное изучение влияния внутривенных инъекций сигетина на функциональное состояние сосудов матки в условиях их перфузии и на объемный кровоток в нескрытой маточной артерии (при помощи термоэлектрического метода Рейна) (Константинова Н. Н., Ионенко М. Х., 1966; Кузовков А. Г., Василенко М. Е., Константинова Н. Н., 1966). Результаты опытов показали, что введение сигетина в дозах 0,5—5 мг в перфузионную жидкость, омывающую сосуды матки, а также в общий кровоток вызвала достоверное увеличение скорости перфузии (соответственно на  $12 \pm 3,4$  и  $25,8 \pm 7\%$ ;  $P < 0,02$ ) и объемного кровотока в маточной артерии. Наибольшие изменения кровотока наблюдались после введения препарата в дозах 2—5 мг. Выявилась еще одна особенность реакции сосудов матки на сигетин — отчетливое увеличение флюктуаций их тонуса, рассчитываемых по числу вытекающих капель при перфузии за каждые 5 с. Таким образом, действие сигетина на сосуды матки оказалось сходным с таковым эстрогенов. Он также вызывает расширение сосудов и усиление их периодических сокращений. По данным Bartelemez (1957), Ramsy (1960), усиление колебаний тонуса спиральных артерий у обезьян в ранние сроки беременности, вызванное введением эстрогенов, способствует усилению маточно-плацентарного кровотока. Увеличение и во вторую половину беременности периодических сокращений сосудов матки,

возникающих под влиянием внутривенных инъекций сигетина, видимо, также приводит к усилению кровотока через матку и материнскую часть плаценты.

Для уточнения показаний и противопоказаний к применению сигетина его действие изучено в условиях различных воздействий на беременное животное, вызывающих острое нарушение плацентарного кровообращения, и при нарушениях в состоянии плода. Были выбраны три формы экспериментальной патологии, которые вызывались у кроликов в последние дни беременности: острая кровопотеря, изменение состава вдыхаемого воздуха и лихорадочная реакция. Эти состояния, различные по природе, имеют одну общую особенность патогенеза: при них у беременных животных возникают в качестве защитной реакции значительные изменения кровообращения, сопровождающиеся перераспределением крови и, как показали многие исследователи, уменьшением кровоснабжения матки.

Плодам кроликов за 2 дня до опыта (на 27-й день беременности) вводили электроды, при помощи которых затем в хроническом опыте производили регистрацию электрокардиограмм. В этих условиях изучали влияние сигетина на состояние плодов при кровопотере у самок в размере 30% общего количества крови, продолжавшейся 24—30 мин. Выяснилось, что в контроле брадикардия у плодов наблюдалась при потере 15% крови. В опытах же, в которых самкам за 5 мин до кровопускания в ушную вену вводили сигетин в дозе 20 мг, брадикардия у плодов развивалась позже — при потере 20—23% крови ( $P < 0,001$ ). В тех случаях, когда сигетин животным вводили с лечебной целью — через 5 мин после окончания кровопускания, восстановление частоты сердцебиений у плодов происходило значительно быстрее (через 50 мин); у плодов в контрольных опытах к этому времени восстановление частоты сердцебиений только начиналось (Щербаченко Г. А., 1967). Иной была и реакция плодов на острое кислородное голодание, которая изучалась в опытах на крысах В. Е. Коганом (1964). В тех опытах, в которых животным после кровопотери вводили сигетин (1 мг), плоды оказывались более устойчивыми к кислородному голоданию. У них быстрее возникал первый асфиксический вдох после перевязки пуповины, что говорит о достаточной возбудимости дыхательного центра; больше была продолжитель-

ность периода дыхания и продолжительность жизни. Экспериментальные исследования показали, что при быстрой массивной кровопотере, когда животное теряет около 30% крови, введение сигетина в большой дозе (20 мг крысе или кролику) ухудшает состояние самки, видимо, за счет перераспределения крови и переполнения кровью матки, вторично ухудшается и состояние плодов (Коган В. Е., 1964; Змитрович Л. А., 1966). При меньшей кровопотере (20% крови и менее) подобного неблагоприятного влияния сигетина, введенного в той же дозе, ни на самку, ни на плоды не отмечалось (Щербаченко Г. А., 1967).

На основании этих опытов можно считать, что массивная кровопотеря является противопоказанием к применению сигетина. Однако с помощью одновременного внутривенного введения сигетина и физиологического раствора, произведенного сразу после массивной кровопотери (до 30% общего количества крови), удается добиться полного восстановления сердечной деятельности матери и плодов и стопроцентной их выживаемости. По терапевтической эффективности для плода этот метод не уступает гемотрансфузии (Лебедева И. М., Змитрович Л. А., 1971). Можно полагать, что и у беременных женщин при кровопотере, в тех случаях, когда нет возможности произвести немедленное переливание крови, в качестве терапевтического мероприятия в пределах первых суток может быть применено одновременное введение сигетина и физиологического или кровезамещающего раствора.

Благоприятное влияние сигетина на плоды выявилось и при вдыхании кроликами на 28-й и 29-й день беременности газовой смеси, бедной кислородом (11,6; 10 и 5,6% кислорода). В опытах, в которых сигетин вводился самке в ушную вену в дозе 2 и 4 мг за 5 мин до изменения состава воздуха, подававшегося через заранее надетую маску, частота сердцебиения плодов уменьшалась позже, чем в контроле ( $P < 0,001$ ; Василенко М. Е., 1966).

Лечебное действие сигетина проявляется и во время лихорадки, вызванной убитой культурой *V. mesentericus*. Введение препарата в дозе 2 мг кроликам во время лихорадки, в период, когда у плодов наблюдалась брадикардия, нормализует частоту их сердцебиений (Макеев В. Я., 1966).

Клиническое испытание сигетина велось параллельно с экспериментальным анализом механизма действия препарата. Первоначально оно было проведено В. П. Михедко (1958) во 2-й акушерско-гинекологической клинике Харьковского медицинского института. После внутривенного введения роженицам 40 мг сигетина состояние плодов, находившихся в состоянии асфиксии, быстро улучшалось.

Благоприятные результаты действия сигетина в эксперименте при патологических процессах, сопровождающихся нарушением маточно-плацентарного кровообращения, и результаты первого клинического его применения при интранатальной асфиксии плода явились основанием для проведения более детальных клинических наблюдений и начала широкой апробации препарата.

Н. Н. Константинова и Н. Г. Кошелева (1966) провели клинические наблюдения за состоянием плода после введения сигетина роженицам. Изучалось как лечебное применение сигетина при угрожающей или уже развившейся внутриутробной асфиксии, так и применение его с профилактической целью при осложнениях родов, часто сопровождающихся асфиксией плода,— при преждевременном отхождении околоплодных вод, длительных родах, переносенной беременности и др. Сигетин вводили роженицам в I и II периодах родов внутривенно в той же дозе, что и в исследовании В. П. Михедко,— 2 мл 2% раствора. У части рожениц проводили регистрацию фонокардиограммы плода при помощи полиграфа фирмы «Galileo» до и после введения препарата в течение 1—2 ч.

Сигетин, вводимый роженице, оказывал благоприятное влияние на плод не только тогда, когда у него была уже выраженная асфиксия, но и при появлении первых признаков неблагополучия. К таким прогностически неблагоприятным признакам, как было показано ранее в лаборатории патофизиологии ИАГ АМН СССР, относятся резкая тахикардия у плода во время его шевеления, выходящая за пределы обычной реакции на шевеление, и увеличение внутриминутных колебаний частоты сердцебиения плода при подсчете их за пятисекундные интервалы времени. После инъекции сигетина все эти показатели сердечной деятельности доходили до величин, характерных для нормального состояния плода. Если сердцебиение плода было редким, то после введе-

ния сигетина оно учащалось на 8—20 уд/мин, если учащенным (160 уд/мин и более), то нормализовалось. Эти изменения наступали через 5—10 мин после инъекции и продолжались 30—40 мин, а иногда и 3—4 ч. При кратковременном эффекте через 30 мин сигетин вводили повторно. Подобные же результаты получил и А. Л. Борин (1965).

Сопоставление эффективности действия сигетина и другого, в то время весьма распространенного в нашей стране метода борьбы с внутриутробной асфиксией плода — триады Николаева показало, что при лечебном применении этих двух методов более благоприятно действует сигетин. Процент асфиксий новорожденных при его введении был меньше ( $9,4 \pm 2,1$ ), чем после применения триады ( $18,3 \pm 2,6$ ;  $P < 0,02$ ). Достоверного различия величин перинатальной смертности в обеих группах не было. При профилактическом применении сигетин преимуществ перед триадой Николаева не имел. Не всегда получала благоприятный эффект при применении триады Николаева также Т. В. Червакова (1961). Но В. И. Лебедев (1964) при дополнительном введении сигетина добился усиления эффекта от применения триады Николаева.

Сочетание сигетина с глюкозой целесообразно, так как он, по-видимому, повышает проницаемость веществ через плацентарную мембрану. Так, по данным Л. В. Елагиной (1966), Д. М. Уллубиевой (1966), М. Х. Барковой (1971), внутривенное введение беременным и роженицам 40 мг сигетина в сочетании с 20 мл 40% раствора глюкозы при внутриутробной асфиксии плода дает хороший лечебный эффект. Экспериментальный анализ, проведенный М. Х. Барковой (1966, 1971), показал, что глюкоза, введенная в сосуды матки кошки (1 мл 10% раствора), так же как и сигетин, а иногда и больше увеличивает скорость перфузии маточных сосудов. Однако увеличения колебаний сосудистого тонуса, которое наблюдалось после инфузии сигетина, при этом не было. Сигетин и глюкоза, введенные в сосудистое русло матки, проявляют себя как синергисты, способствуя большему увеличению интенсивности маточного кровотока, чем при введении каждого из этих препаратов в отдельности. В экспериментальных и клинических исследованиях М. Х. Баркова наблюдала, что сигетин способствует большему переходу глюкозы от матери к плоду,

что может также иметь положительное влияние на изменение состояния плода. Автор отмечает, что после внутривенного введения сигетина с глюкозой роженицам при заболеваниях, нередко сопровождающихся возникновением гипоксического состояния плода (поздний токсикоз, изосенсибилизация по резус-фактору, гипертоническая болезнь), снижается процент детей, родившихся в асфиксии и с нарушением мозгового кровообращения, а также уменьшается число осложнений у детей при переходе их к внеутробной жизни. Таким образом, эти исследования обосновывают целесообразность сочетанного введения сигетина и глюкозы для лечения острой гипоксии плода. Следует учитывать, что при внутривенных инъекциях сигетина отмечается некоторое усиление родовой деятельности за счет стимулирующего влияния препарата на сокращения матки при слабости родовых сил (Иванова Е. В., Бутенко Н. Д., 1964; Черный В. Н., 1967). Ряд авторов применяли сигетин с целью родовозбуждения при переносенной беременности (Иванова Е. В., 1966; Вершинина В. В., Елагина Л. В., Пронина Г. М., 1969), однако эффект был не всегда. И. Д. Лановой с соавт. (1975) успешно применяли сигетин при дискоординированной родовой деятельности. Увеличения частоты кровотечений или величины кровопотери в последовом или раннем послеродовом периодах не отмечено (В. Н. Черный, 1967).

Особый интерес представляет вопрос о возможности применения сигетина с целью регуляции условий жизнедеятельности плода или плацентарной недостаточности, обусловленной нарушением маточно-плацентарного кровообращения и сопровождающейся ухудшением транспортной функции плаценты и отставанием плода в развитии.

Предпосылкой к возможному использованию сигетина для лечения подобных форм недостаточности плаценты явились экспериментальные данные, показывающие, что препарат оказывает влияние не только на кровообращение в матке, но и, подобно натуральным эстрогенам, на транспортную функцию плаценты. Так, Л. К. Березовская и Н. Н. Константинова (1976) в опытах на крысах показали, что сигетин и натуральный конъюгированный эстроген-премарин, введенные животным внутривенно в одинаковых дозах (10 мг) и объеме (0,5 мл) оказывают сходное стимулирующее влияние на

переход индифферентной краски флюоресцента-Na (уранина) от матери к плоду. Флюоресценция плодовых тканей, выраженная в процентах от стандартного эталона, принятого за 100%, через 20 мин после введения сигетина и премарина крысам на 16-й день беременности повышалась примерно одинаково ( $11,3 \pm 1,25$  и  $9,4 \pm 1,04$  соответственно,  $P > 0,05$ ). Этот эффект в равной степени проявляется и через 60 мин после введения того или другого препарата.

В опытах на крысах на 16-й день беременности (Трипольская Н. А., 1972) было показано преимущество действия сигетина на транспортную функцию плаценты по сравнению с действием эстрадиолдипропионата, вводимого внутримышечно в масляном растворе. После инъекции сигетина (10 мг) уранин переходил к плоду быстрее и в большем количестве, чем после введения эстрадиолдипропионата (50 мкг).

Через 20 мин после инъекции сигетина интенсивность флюоресценции экстрактов плодовых тканей по отношению к стандартному эталону была на 11,9% больше, чем в контроле ( $P < 0,001$ ). После введения эстрадиолдипропионата даже через 1 ч интенсивность флюоресценции не превышала таковую в контроле. Достоверное, но небольшое увеличение флюоресценции (на 4,14%) наблюдалось лишь через 3 ч, через 6 ч она увеличивалась почти в 2 раза (7,64%), но оставалась все же ниже, чем через 20 мин после введения животным сигетина.

Сигетин способствовал более быстрому переходу через плаценту и некоторых лекарственных веществ. Так, например, кордиамин, введенный внутривенно кроликам в сочетании с сигетином, вызывал у плодов брадикардию гораздо быстрее — через  $18 \pm 2,5$  ч, чем при введении его без сигетина — через  $47,0 \pm 3,2$  ч (Позина В. А., 1966). Как уранин (Лебединский А. В., Нахильническая З. Н., 1961), так, по-видимому, и кордиамин переходят плацентарную мембрану путем простой диффузии, и основным фактором, определяющим их переход, помимо градиента концентрации, является скорость маточно-плацентарного кровотока, которая увеличивается под влиянием сигетина и натуральных эстрогенов. Время их влияния на переход подобных веществ от матери к плоду зависит главным образом от времени проявления их действия на сосуды матки. Сигетин оказывает также влияние и на транспортную функцию плаценты, дейст-



вля на плацентарную мембрану и ферментные системы плаценты (Баркова М. Х., 1973; Баркова М. Х., Барков Л. А., 1976). Препарат ускоряет переход глюкозы от матери к плоду, уменьшает градиент концентрации глюкозы между кровью матери и новорожденного (Баркова-Ионенко М. Х., 1971).

Таким образом, внутривенная инъекция сигетина беременной или роженице быстро и значительно стимулирует маточно-плацентарное кровообращение и транспортную функцию плаценты (при их нарушении) и способствует выведению плода из состояния асфиксии. Сигетин безвреден для матери и плода. Поскольку он увеличивает кровенаполнение матки, его не следует применять при массивной кровопотере в родах, когда этот эффект может неблагоприятно отразиться на роженице, способствуя понижению кровяного давления в ее системных артериальных сосудах. Обычно слабое стимулирующее влияние сигетина на сокращения матки проявляется более значительно при стремительных родах, которые являются относительным противопоказанием к применению сигетина. Весьма целесообразны внутривенные инъекции сигетина с глюкозой.

Все приведенные данные о благоприятном влиянии сигетина на маточно-плацентарное кровообращение и транспортную функцию плаценты послужили основанием для испытания сигетина с лечебной целью в ранние сроки беременности. Результаты этих исследований будут приведены в III и IV главах книги.

## УГРОЖАЮЩИЙ ВЫКИДЫШ, ЕГО ПРИЧИНЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА

### Причины самопроизвольных абортов

Недонашивание беременности является распространенным осложнением беременности. Оно может проявляться в различных клинических формах. Чаще всего преждевременное прерывание беременности наблюдается в сроки до 28 нед — самопроизвольный аборт: ранний — до 16 нед и поздний — до 28 нед. По данным ВОЗ (1970), частота спонтанных абортов составляет 15—20%, по данным отечественных авторов, колеблется от 8 до 12% (Бочков Н. П. и др., 1972).

Причины самопроизвольных абортов многочисленны и разнообразны, нередко имеется сочетание нескольких факторов, приводящих к возникновению этого осложнения беременности. К сожалению, не всегда удается установить истинную причину преждевременного прерывания беременности. Разрабатывая классификацию причин, приводящих к этому осложнению, многие авторы пытались делить их на причины, исходящие от материнского организма и зависящие от неправильностей в развитии самого плодного яйца, на «предрасполагающие» и «разрешающие», на основные, или предрасполагающие, и дополнительные, или «производящие», на причины «предрасполагающие» и причины, «непосредственно воздействующие» (Скробанский К. К., 1936; Брауде И. М., 1945; Жордания И. Ф., 1955; Хаскин С. Г., 1964, и др.). Наиболее четкая классификация предложена С. М. Беккером (1961, 1975), который предлагает все причины недонашивания разделить на восемь групп: 1) инфекционные заболевания матери; 2) осложнения, связанные с беременностью; 3) травматические повреждения; 4) изосерологическая несовместимость крови матери и плода; 5) аномалии развития женской половой сферы; 6) нейроэндокринная патология; 7) разные неинфек-

ционные заболевания матери; 8) хромосомные аномалии. Этой классификации в основном придерживается В. И. Грищенко (1969). Однако ни одна из классификаций не может вместить то многообразие причин, которые могут нарушить нормальное течение беременности. Значимость их различна в разные сроки беременности. Так, если инфекционные заболевания, эндокринная патология нередко приводят к самопроизвольным абортам, то при заболеваниях сердца они встречаются редко (Баженова К. М., 1959; Ванина Л. В., 1971; Беккер С. М., 1975). При гипертонической болезни беременность чаще прерывается в более поздние сроки, приводя к преждевременным родам (Матвеева О. Ф., 1953; Школьник Б. И. и др., 1976). Кроме того, каждое заболевание оказывает свое специфическое действие на течение беременности. Если при воспалении легких, пиелонефрите прерывание беременности чаще наступает в поздние сроки беременности, то для бруцеллеза характерен самопроизвольный аборт в ранние сроки (Беккер С. М., 1961, 1975; Раевская Н. Т., 1963; Ковальчук Л. С., 1976; Brumfitt, Condie, 1971; Shervington, 1974, и др.). При ряде заболеваний (листериоз, грипп, токсоплазмоз, гепатит и др.) возможно прерывание беременности как в ранние, так и в более поздние сроки (Пап А. Г., 1964, 1972; Тер-Григорова Е. Н., Тер-Григорьев В. С., 1967; Ритова В. В., 1976; Gillet et al., 1968; Hurley, 1971; Bruckner et al., 1973, и др.).

Среди причин недонашивания беременности одно из первых мест занимают инфекционные заболевания матери. Это прежде всего латентные, скрыто протекающие инфекционные заболевания, которые надо отыскивать активно, такие, как хронический тонзиллит, аппендицит, инфекция мочевыводящих органов, листериоз, токсоплазмоз, микопlasма-инфекция, хронические воспалительные заболевания половых органов и, наконец, вирусные инфекции.

И. М. Старовойтов с соавт. (1973), выступая на 2-м съезде акушеров-гинекологов Белоруссии, подчеркнули, что инфекционные заболевания нередко могут быть причиной недонашивания. Анализ непосредственных причин гибели плодов и новорожденных выявил воспалительные изменения в последе при гибели плодов до 16-й недели в 59% и при сроках 17—28 нед — в 48% (Андреева Е. И., 1974). Однако следует учесть, что не-

благоприятное воздействие на внутриутробный плод инфекционного заболевания матери нельзя рассматривать только как проникновение к нему возбудителя болезни. Оно может быть обусловлено воздействием токсинов, гипертермии при лихорадочном заболевании, нарушением обмена веществ, вызванным инфекционным заболеванием, и более частым возникновением осложнений беременности (например, поздний токсикоз беременных на фоне инфекционного заболевания, особенно тяжело протекающий, и др.).

Хронические инфекционные заболевания у женщин, обследованных в ИАГ АМН СССР по поводу спонтанных аборт, были выявлены у 78,3% (тонзиллит, эндцервицит, воспаление придатков матки, цистит, пиелонефрит и микробные очаги без клинических проявлений). При гистологическом исследовании в таких случаях обнаруживались распространенные воспалительные инфильтраты в плаценте (в виде амнионита, хорионита, интервиллезита) и в пуповине. В органах и тканях плода также определялись отчетливо выраженные воспалительные изменения (в 40%), указывающие на его прижизненное инфицирование. При бактериологическом и вирусологическом исследовании органов и тканей плодного яйца были выделены стрептококки, кишечная палочка и микопlasма *hominis* (Петров-Маслаков М. А., Майзель Е. П. и др., 1972; Кононова Е. С. и др., 1975; Майзель Е. П. и др., 1976).

Более детальное изучение кокковой инфекции на примере хронического тонзиллита, осуществленное Г. Н. Степановой, Т. А. Терентьевой (1968), показало, что хронический тонзиллит с периодическими обострениями оказывает неблагоприятное воздействие на плод. Так, в анамнезе у рассматриваемого контингента женщин выкидыши и преждевременные роды были у 71,6%, треть детей погибли перинатально, врожденные пороки развития были у каждого десятого ребенка.

Далее следует остановиться на листериозе и токсоплазмозе. Особенностью листериоза является истинный органотропизм листерий к беременной матке и плаценте, поэтому заражение листериозом может произойти в ранние сроки беременности, при этом важно отметить, что заражение плода возможно при любой тяжести заболевания у матери, в том числе и при бессимптомном его течении. При беременности плод особенно восприимчив

к токсоплазмозу, причем передача инфекции от матери к плоду происходит трансплацентарно. Вместе с тем исследования последних лет показывают, что как листериоз, так и токсоплазмоз стали занимать меньшее место среди причин недонашивания и инфицирования внутриутробного плода (Кононова Е. С. и др., 1975; Башмакова М. А., Терентьева Т. А., 1978; Southern, 1972; Rautenbach, Mücke, 1975, и др.). На первое место выходят инфекция мочевыводящих органов, воспалительные заболевания женских половых органов, вирусная и микопlasма-инфекция (Башмакова М. А. и др., 1971, 1972; Пухнер А. Ф., Козлова В. И., 1975; Ритова В. В., 1976; Shervington, 1974, и др.). При этом особое место занимает так называемая бессимптомная бактериурия.

При изучении микробной флоры при бактериурии чаще всего выделяют кишечную палочку. Обращает на себя внимание частое обнаружение в моче стрептококков, дрожжеподобных грибов рода *Candida* и других возбудителей (Егорова А. П. и др., 1970, 1972; Ярцева Л. Д., 1971; Абрамова З. И., 1976; Czerwinski et al., 1971; Harley, 1971). Подробные данные, касающиеся инфекции мочевыводящих органов при беременности, изложены в обзорных статьях Brumfitt, Condie (1971), Hurley (1971), Shervington (1974).

Немалое место среди причин недонашивания беременности занимают патологические изменения половых органов женщин. По данным И. Н. Желоховцевой (1972), они составляют 24%. Из них почти 80% составляют воспалительные заболевания гениталий: 52,2% — эрозия шейки матки и цервициты и 27,7% — кольпиты.

Частота недонашивания при воспалении матки или придатков матки, по сводным данным, полученным в литературе, колеблется от 6,4 до 28% (Старовойтов И. И. и др., 1973).

В литературе имеются сообщения, что половой трихомоназ может быть причиной недонашивания (Тимохина М. А., 1959; Генык И. А., 1973, 1974; Kotcher et al., 1964; Zawadowski, Starzyk, 1969, и др.). При недонашивании трихомонады выявляются в  $2\frac{1}{2}$  раза чаще, чем в контрольной группе (Захарчук С. С. и др., 1972).

Отдельно следует остановиться на кандидозах, возбудителем которых являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Клинические проявления этих болезней разно-

образны. Неверно представление о том, что «молочница» гениталий может быть безразличной для организма и что имеется широкое кандидоносительство. Опыт ИАГ АМН СССР (Ярцева Л. Д., Долгопольская А. М., 1967) показал, что высеваемость грибов этого рода у женщин без явлений кольпита была в 5% случаев, при явлениях кольпита — в 79%. По данным зарубежной литературы (Shervington, 1974), частота кандидоза у беременных колеблется от 25 до 40%. Hurley (1971) выявил грибы рода *Candida* у 36% беременных по сравнению с 16% у небеременных. Недонашивание отмечено у 13,5% беременных с кандидозным кольпитом (Ярцева Л. Д., 1971). По данным В. А. Герман с соавт. (1974), недонашивание беременности имело место у 16 из 66 женщин, лечившихся по поводу вульвовагинита. Кандидоз надо рассматривать как общее заболевание, на что указывает обнаружение при влагалитном кандидозе *Candida* в моче, желчи беременных и др. Особый интерес представляет обнаружение грибов в околоплодных водах при целом плодном пузыре. В специально проведенной работе (Ярцева Л. Д. и др., 1976) было доказано наличие фильтрующихся форм грибов. Это в значительной степени объясняет возможность внутриутробного заражения плода. Подтверждением этому являются случаи врожденного генерализованного кандидоза плода, наблюдавшиеся в ИАГ АМН СССР. Он встречается в основном у недоношенных детей.

В последние годы привлечено внимание к микоплазме — инфекции, занимающей промежуточное место по своим биологическим свойствам между вирусами и риккетсиями (Анкирская А. С. и др., 1972; Башмакова М. А., 1972, и др.). Среди разновидностей микоплазм для человека особое значение имеет *Mycoplasma hominis*, которая может быть причиной преждевременного прерывания беременности. М. А. Башмакова с соавт. (1971) обнаружили при угрожающем недонашивании этот вид микоплазмы в отделяемом цервикального канала шейки матки у 21,1% женщин. В 10,6% случаев микоплазма обнаружена в тканях плодного яйца, причем в 9,3% в качестве единственного микробного агента, инфицирующего плодное яйцо. Внутриутробное инфицирование плода обнаружил Б. С. Гусман (1976). Микоплазма чаще выявляется при эндоцервицитах и воспалительных заболеваниях гениталий. Так, М. А. Баш-

макова с соавт. (1972) выделили микоплазму у 13,4% женщин, страдавших воспалительными заболеваниями половых органов, при наличии эндоцервицита или эрозий шейки матки — у 35%, тогда как у здоровых женщин они были в 3,8% случаев. А. С. Анкирская с соавт. (1975) обнаружили микоплазму у каждой второй женщины с воспалительными заболеваниями и у 9,5% здоровых женщин. Обращает на себя внимание нередкое сочетание микоплазмы с другой микрофлорой.

Все больше внимания уделяется вирусным инфекциям, их значению и роли в акушерской патологии. В настоящее время для большинства вирусов доказана возможность трансплацентарного перехода (вирусы краснухи, цитомегалии, герпеса, гриппа, аденовирус, вирус Коксаки). При этом многие вирусы не только проходят через плацентарный барьер, но способны активно размножаться в плаценте, повреждая ее и заражая внутриутробный плод. Вирусы, будучи клеточными паразитами, особенно опасны в период активного роста, метаболизма и дифференцировки тканей, т. е. в период органогенеза плода и образования плаценты. Наличие экстрагенитальных заболеваний и осложнений беременности значительно облегчает повреждение плаценты вирусами (Беккер С. М., 1963; 1965; Бодяжина В. И. и др., 1969; Ритова В. В., 1976, и др.).

Самыми распространенными вирусными заболеваниями являются грипп и острые респираторные инфекции. Большой интерес представляют исследования В. В. Ритовой с соавт. (1972), проведенные в период эпидемии гриппа типа А2-Гонконг (1968—1971). Вирусологическое исследование органов плодов, полученных при спонтанных абортах и мертворождениях у лиц с лихорадочным состоянием, выявило наибольшее число изолированных штаммов гриппа у женщин с лихорадочным заболеванием в I триместре беременности. При искусственном аборте по медицинским показаниям штаммы вируса выделялись в 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> раза реже. Многие авторы указывают на высокий процент спонтанного прерывания беременности при гриппе, некоторые же этого не наблюдали.

Противоречивость данных, полученных исследователями во время разных эпидемий гриппа, В. В. Ритова (1976) объясняет чрезвычайно изменчивыми свойствами вируса гриппа.

Причиной недонашивания может быть вирусный гепатит. Частота его достигает максимальной величины в I триместре беременности (Тер-Григорова Е. Н., Тер-Григорьев В. С., 1967; Вruckner et al., 1973, и др.).

Нередки спонтанные аборт при краснухе (Tondury, 1965; Siegel et al., 1966; Orney et al., 1973, и др.), что объясняется резким повреждением плаценты и плода. При заболевании беременной краснухой в первые 3 мес гестации плоды инфицируются в 50—90% случаев (Dudgeon, 1968). В последние годы выяснилась немалая роль в акушерско-гинекологической патологии вирусов цитомегалии, простого герпеса и вируса урогенитальной инфекции.

А. Ф. Пухнер, В. И. Козлова (1974, 1975), суммируя данные литературы, пишут, что при вирусологическом обследовании можно обнаружить цитомегаловирусные включения в эпителии шейечных желез при эрозиях шейки матки, фолликулярном цервиците, в эндометрии, в отдельных случаях при заболевании влагалища и даже при остроконечных кондиломах.

Большое внимание привлекает инфекция, вызванная простым генитальным вирусом, в распространении которой значительная роль принадлежит половому пути. Особенностью этой инфекции является длительный скрытый период. Имеются указания на большую частоту спонтанных абортов и преждевременных родов среди беременных с клинически или серологически подтвержденным генитальным герпесом (Nahmias et al., 1968).

При анализе роли вирусной инфекции в недонашивании необходимо остановиться на урогенитальной инфекции (УГИ). Исследование ее проведено А. Ф. Пухнер и В. И. Козловой (1965—1975). Главной формой заболевания являются амикробные цервициты у женщин и уретриты у мужчин, а также «конъюнктивиты с включениями». Возбудители этих заболеваний широко распространены среди млекопитающих, птиц, рыб и насекомых. Они проходят через плацентарный барьер и способны у животных вызывать аборт. По-видимому, их роль в акушерско-гинекологической патологии значительна.

Таким образом, как видно из приведенных данных литературы, вирусная инфекция нередко является причиной недонашивания. Обращает на себя внимание большой процент поражения гениталий, особенно шейки матки.



Большое место среди причин недонашивания занимают травматические повреждения матки. В первую очередь это относится к искусственным абортам, при которых повреждается рецепторный аппарат ее, травмируется шейка матки, нередко возникает патология маточных труб, развиваются воспалительные процессы гениталий. М. А. Петров-Маслаков (1952) считает, что при выскабливании полости матки (особенно энергичном) нарушаются периферические нервные окончания, нарушается трофическая функция и наступают расстройства нейрогуморальной регуляции. Дистрофические изменения эндометрия после медицинского аборта наблюдал И. С. Розовский (1970). В дальнейшем иногда образуются внутриматочные синехии и даже наступает частичное зарращение полости матки (Кононова Е. С., 1963; Lash, 1960, 1962; Georghiu, Georgian, 1976, и др.).

Осложнения, которые развиваются в ближайшее время и в отдаленном периоде после аборта, могут привести к бесплодию, воспалительным заболеваниям гениталий или осложнить течение последующей беременности. Увеличивается частота наступления внематочной беременности. Значительно возрастает частота недонашивания, главным образом за счет поздних аборт и преждевременных родов, которые развиваются из-за повреждения шейки матки при искусственном аборте и развития истмико-цервикальной недостаточности, а также нередкого инфицирования (Бодяжина В. И. и др., 1973; Кононова Е. С. и др., 1975; Kotásek, 1975; Zrubek et al., 1976, и др.).

Во время аборта возможна сенсбилизация организма матери антигенами плода (Баласаян И. Г., 1972; Asztales, 1972, и др.). Специфическое повреждение эндометрия может привести к дефекту имплантации, а затем и к аномалиям плацентации (Hecrko et al., 1970; Lembrugh, 1972, и др.). После аборта возможны эндокринные нарушения (Книга Г. Е. и др., 1976), психопатические реакции и сексуальные изменения (Kotásek, 1975; Bourne, 1976). Таким образом, все эти многообразные патологические реакции, которые наступают после прерывания беременности искусственным аборт, могут стать причинами недонашивания в дальнейшем.

Органическая, структурная или травматическая истмико-цервикальная недостаточность может наступить

также в результате осложненных травматических родов. Кроме того, существует функциональная истмико-цервикальная недостаточность, которая наблюдается при инфантилизме, пороках развития матки и объясняется как структурными изменениями, так и недостатком половых гормонов. Большое значение имеет предложенная М. М. Абрамовой с соавт. (1968) адреналин-прогестероновая проба, позволяющая отличить органическую истмико-цервикальную недостаточность от функциональной. Наиболее часто встречается первый вариант истмико-цервикальной недостаточности.

Частота этой патологии как причины выкидыша колеблется в больших пределах: по данным отечественных авторов, от 5,2% (Малышева Р. А. и др., 1974) до 34% (Бодяжина В. И. и др., 1973), по данным зарубежных авторов — от 4,6% (Kubinyi et al., 1976) до 10,6% (Haldemann et al., 1976). Е. С. Кононова с соавт. (1975) обращают внимание на частое инфицирование плодного яйца при этой патологии из-за зияния зева.

Недонашивание беременности встречается и при других видах хирургической травмы: при рубце на матке после кесарева сечения, консервативной миомэктомии, оперативном лечении перфорации матки, а также после удаления трубы с иссечением маточного конца ее. Имеют значение также большие разрывы шейки матки в родах, оставшиеся незамеченными, и шеечно-влагалищные свищи.

Для выяснения причины недонашивания у женщин этой группы очень важным является обследование вне беременности, в частности гистеросальпингография, и при необходимости оперативное лечение до наступления беременности (Любимова А. И., 1970; Бодяжина В. И. и др., 1973; Кононова Е. С., Майзель Е. П. и др., 1975; Peterson, Keifer, 1975, и др.). В некоторых случаях недонашивание развивается вследствие психической травмы, что было доказано опытом отечественной войны.

Причиной недонашивания могут быть аномалии развития женской половой сферы, главным образом матки. Частота этой патологии колеблется в больших пределах: по данным отечественных авторов от 10,8% (Пиганова Н. Л., 1972, 1973) до 37,6% (Ярцева Л. Д., 1959, 1961), по данным зарубежных авторов, от 4,5% (Haldemann et al., 1976) до 47,7% (Breyer, 1960).

Важным обстоятельством является выявленный Л. Д. Ярцевой (1961) факт, что порок развития матки является частым проявлением неполноценности женского организма. Так, аномалии развития почек обнаружены у 26% таких беременных, аномалии развития молочных желез—у 24,7%, анатомическое сужение таза—у 17,1%. Причем причина недонашивания при аномалиях развития матки кроется не только в анатомических изменениях органа, но также в гормональной недостаточности функции яичника и неполноценности перешейка (Бодяжина В. И., Любимова А. И., Розовский И. С., 1973, и др.).

Особое место занимает нейроэндокринная патология. Ее следует рассматривать с двух позиций. Прежде всего при наличии конкретного эндокринного заболевания, в связи с которым наступило прерывание беременности. Наиболее распространенным заболеванием эндокринной системы является сахарный диабет. Многолетнее изучение особенностей течения беременности при сахарном диабете в ИАГ АМН СССР показало, что у лиц с преждевременными родами диабетический тип пробы на толерантность к глюкозе выявляется чаще, чем у тех женщин, у которых беременность закончилась своевременными родами (Конради Л. И., Матвеева О. Ф., 1971, 1974). Почти у половины беременных с явным диабетом до начала лечения беременность заканчивалась недонашиванием (Баранов В. Г., Беккер С. М., Уголева С. В., 1975). Среди женщин, находящихся в преддиабетическом состоянии или болеющих диабетом, Ю. И. Барашнев (1961) обнаружил спонтанные выкидыши у 23%. Имеются сообщения об увеличении частоты спонтанных абортов как при пониженной, так и при повышенной функции щитовидной железы и при других заболеваниях эндокринной системы. Эндокринные нарушения могут иметь место при недонашивании на почве разных его причин. На значение в этом отношении нейроэндокринных расстройств, часто протекающих в стертой форме, обращает внимание В. И. Бодяжина (1972, 1973). Об этом говорилось в ряде докладов на состоявшейся в 1966 г. в Москве научной конференции и на 2-м съезде акушеров-гинекологов Белоруссии (1972), посвященных вопросам недонашивания, а также на 13-м съезде акушеров-гинекологов СССР (1976). Наиболее полно роль эндокринных нарушений при недонаши-

вании отразил в своей диссертации И. С. Розовский (1970), указав, что основными причинами привычного выкидыша являются гипофункция яичников и функциональная недостаточность эндометрия (68%), гиперандрогения и гиперпрогестеронизм надпочечникового генеза (26,6%) и гиперандрогения преимущественно яичникового происхождения (5,4%).

Обращает на себя внимание высокий процент различных нарушений менструального цикла у женщин со спонтанными абортами (Петров-Маслаков М. А. и др., 1972; Кононова Е. С. и др., 1975; Майзель Е. П. и др., 1976).

Велика роль нервной системы в недонашивании. Многие исследователи, изучающие этот вопрос, обнаружили нарушения в различных отделах нервной системы (Розовский И. С., Змановский Ю. Ф., 1966; Розовский И. С., 1970; Панова Э. А., 1972).

Польские авторы Klimek, Stanek (1976) предлагают выделить в особую группу женщин с гормональными расстройствами и предлагают свою классификацию.

Спорным до последнего времени остается вопрос о роли в недонашивании изосерологической несовместимости крови матери и плода и прежде всего по резус-фактору. Данные О. Ф. Матвеевой и соавт. (1961), так же как Stojanov (1960) и некоторых других авторов, не могли подтвердить зависимости недонашивания от этой патологии. Однако в последнее время появляются сообщения о повышенной частоте недонашивания среди sensibilizированных женщин. Так, среди групп с гетерогенной беременностью по системе АВ0 спонтанные аборты в ранние сроки беременности встречаются чаще, чем при совместимых сочетаниях тканей матери и плода. Эта разница наиболее отчетлива у молодых женщин — в возрасте 25 лет и моложе (Бокариус Л. В., 1970, 1972). Особенностью АВ0-несовместимости является поражение плода при первой беременности, причем 92,9% sensibilizированных женщин, по данным М. А. Петрова-Маслакова, З. В. Васильевой (1972), имели кровь группы 0 (I).

Имеются сообщения об увеличении антиплацентарных антител у беременных с угрожающим абортom, особенно в тех случаях, когда причина его неясна (Мотавкина Н. С. и др., 1974; Омаров М. А., Хашимова Х. А., 1975). В последние годы появились работы о роли анти-

лейкоцитарных и антитромбоцитарных антител в недонашивании ранних сроков. В. В. Кузнечикова (1969, 1972) нашла изоиммунизацию к антигенам лейкоцитов у 38% обследованных женщин с самопроизвольными абортами, у 40% были выявлены антитела, фиксированные на тканях плодного яйца и хориона. Появились сообщения об активации тимусзависимых лимфоцитов при угрозе прерывания беременности (Булиенко С. Д. и др., 1976). При комплексном обследовании 131 женщины с самопроизвольными абортами в ИАГ АМН СССР сенсбилизация (эритроцитарная, лейкоцитарная, тканевая) была обнаружена у 68%. Одновременная сенсбилизация различными антигенами выявлена у 19,8% женщин (Кононова Е. С. и др., 1975).

Имеется большое количество сообщений по вопросу о роли хромосомных аберраций в возникновении недонашивания. Они касаются прерывания беременности преимущественно ранних сроков, причем чем раньше прерывается беременность, тем чаще выявляются хромосомные аномалии: до 6 нед — в 70%, от 6 до 10 — в 45% и до 20 нед — в 20% случаев (Воце, Воце, 1969).

Интересные данные получены при комплексном обследовании 188 женщин со спонтанными абортами в ИАГ АМН СССР. При общей частоте аномалий хромосом  $17,5 \pm 0,9\%$  частота выявления этой патологии в I триместре была  $40,5 \pm 5,5\%$ , а во II и III триместре — в 45 раз меньше —  $0,9 \pm 0,9\%$  (Новиков Ю. И. и др., 1976). Близкие к этим данные получены Кпöгг, Кпöгг-Gartner (1977) и др. Вместе с тем имеются работы, в которых приводятся низкие цифры этой патологии. Так, Х. Х. Мещеров и Л. Г. Сотникова (1967) полагают, что из-за аномалий хромосомного аппарата погибают 6—7% зародышей. Tsenghi с соавт. (1976), обследуя 77 супружеских пар с привычными абортами, у женщин нашли только 7,79% хромосомных микроаномалий. Blank (1971) в большой обзорной статье, посвященной состоянию вопроса о роли хромосомных нарушений в акушерстве и гинекологии, пишет, что хромосомными аномалиями обусловлен один из четырех спонтанных выкидышей. Fruchter с соавт. (1966) относят перинатальную гибель 15—20% детей за счет тяжелых, генетически обусловленных ненормальностей.

Причины, приводящие к образованию хромосомных аномалий, различны: пожилой возраст родителей, при-

менение эндокринных противозачаточных препаратов и психофармакологических средств, аутоиммунные заболевания и лучевые воздействия, противодиабетические оральные препараты, некоторые инфекционные заболевания (краснуха, корь, гепатит, токсоплазмоз) и др.

Наблюдаемое в последнее время увеличение наследственных заболеваний В. Д. Тимаков, Н. П. Бочков (1973) связывают с появлением мутаций из-за увеличения количества вредных факторов в среде обитания человека. Большинство мутагенных факторов имеет физическую и химическую природу и широко применяется в народном хозяйстве. Наряду с мутагенным действием эти факторы могут оказывать эмбриогенное, тератогенное действие, на что справедливо указывает в своей монографии И. Г. Фридлянд (1975). Появление хромосомных аномалий у лиц, работа которых связана с бензолом и толуолом, наблюдали как французские, так и американские авторы (Girard et al., 1970; Jogue et al., 1971, и др.).

Определенный интерес представляет работа Garska с соавт. (1975). Авторы обнаружили, что у женщин-анестезиологов чаще рождаются девочки и нарушается нормальное соотношение полов. Они связывают это, во-первых, с увеличением недонашивания и с повышенной частотой гибели мужских зародышей и, во-вторых, с повышенной чувствительностью к токсическим воздействиям сперматозоидов, несущих Y-хромосому.

Недонашивание беременности может наступить при ряде других осложнений беременности или сопутствующих беременности заболеваний. К ним относятся аномалии прикрепления плаценты, многоводие, ранний и поздний токсикоз беременных, преждевременная отслойка нормально прикрепленной плаценты и др. Однако следует помнить, что эти осложнения могут быть сами следствием других причин. Например, отслойка нормально расположенной плаценты может быть обусловлена хроническим нефритом, гипертонической болезнью, фибромиомой матки и др. Невынашивание может быть вызвано болезнями неинфекционного характера, такими, как гипертоническая болезнь, анемия, гиповитаминозы, органические и функциональные болезни центральной нервной системы, фибромиома матки, а также профессиональными вредностями (вибрация, гипертермия, химические вещества и др.), курение и алкоголизм.

Таким образом, приведенные выше данные, касающиеся причин недонашивания беременности, свидетельствуют о большой сложности затронутого вопроса, особенно если учесть возможность сочетания ряда причин, роль краевых особенностей и многое другое. Этим следует также объяснить необходимость индивидуального подхода при назначении терапевтических мероприятий, которые должны учитывать возможность причинного, патогенетического и симптоматического лечения или их разумного сочетания в разных вариантах.

### **Осложнения при течении сохраненной беременности и в родах**

В литературе имеются весьма скудные данные о течении беременности и родов у женщин, перенесших угрожающий выкидыш. Л. В. Ананич (1970, 1971) пишет, что у этого контингента женщин дальнейшее течение беременности было осложненным в 1,8 раза, а осложнения в родах встречались в 1,7 раза чаще, чем в контрольной группе. Выявлялись такие осложнения: предлежание и низкое прикрепление плаценты — 3,28%, многоводие — 1,09%, токсикозы беременных — 11,01%. Тазовые предлежания отмечались у 4,93%, преждевременное и раннее отхождение вод — у 33,8% женщин.

На большую частоту осложнений при последующем течении беременности у лиц, перенесших угрожающий аборт, особенно если он сопровождался кровотечением, указывала Н. Г. Кошелева (1971).

Важно было выяснить характер осложнений, время их появления, факторы, предрасполагающие к ним, и др., для того чтобы своевременно их выявлять и проводить соответствующее лечение и профилактические мероприятия. В связи с этим мы изучили течение беременности и ее исход у 893 женщин, перенесших угрожающий выкидыш разных сроков беременности, сохранивших последнюю до акта родов и родоразрешившихся в ИАГ АМН СССР. Среди них преобладали женщины в возрасте 21—30 лет (62,3%), повторнобеременные (70%) и первородящие (71,1%). Угрожающий аборт до 16 нед наблюдался у 571 (63,9%) и от 17 до 27 нед беременности — у 322 (36,1%). Важным признаком угрожающего аборта были кровянистые выделения из половых путей, которые у беременных до 16 нед наблюда-

лись в 50%, а при более поздних сроках — в 24% случаев. Суммарно в расчете на всех беременных кровянистые выделения выявлены у 363 из 893, или у 40,6%. Продолжительность кровянистых выделений варьировала в разных границах: у большинства женщин от нескольких дней до 2 нед (52%), у 41% повторно в разные сроки беременности и у 7% в течение месяца и более. Интересно, что кровянистые выделения почти в 3 раза чаще наблюдались у повторнобеременных, чем у первобеременных.

У большинства женщин, помимо симптомов угрожающего аборта, беременность осложнилась другой патологией. В частности, у 52,3% возникли другие осложнения беременности. У 16,5% было сочетание осложнений беременности с сопутствующими ей заболеваниями, только сопутствующие заболевания встретились у 13,3% беременных.

Характер сопутствующих беременности заболеваний был различным. Нередко наблюдалось их сочетание. У 10,8% женщин отмечены экстрагенитальные инфекционные заболевания, у 4,6% из них были острые инфекции (ангина, грипп, острые респираторные заболевания, пиелит и др.). Сердечно-сосудистые заболевания диагностированы в 13,2% случаев, из них органические заболевания сердца — в 9,6%. У 16% женщин выявлена патология полового аппарата. Фибромиома матки была у 3,1% беременных, аномалии развития половых органов — у 2,1%. У 10,8% женщин беременности предшествовали воспалительные заболевания матки и придатков или операции на этих органах. Среди прочих заболеваний установлены болезни легких, почек, эндокринной системы, анемия и др. Надо полагать, что перечисленные патологические состояния во многих случаях имели значение в возникновении угрозы недонашивания.

Осложнения беременности, помимо угрожающего аборта, которые наблюдались у женщин, были также различны (табл. 1). Повышенной оказалась частота поздних токсикозов беременных и изосерологической несовместимости крови матери и плода. Представляло интерес увеличение в 1½—2 раза по сравнению с обычной частотой процента тазовых предлежаний, двоен, в 3—4 раза — неправильного положения плода, многоводия.



Таблица 1

Характер и частота осложнений беременности и родов у женщин, перенесших угрожающий аборт (в процентах)

Осложнения беременности и родов	Все беременные с угрожающим абортом	С кровотечением		Без кровотечения	
		в сроки до 16 нед	в сроки с 17 до 27 нед	в сроки до 16 нед	в сроки с 17 до 27 нед
Токсикоз первой половины беременности	6,94	7,00±1,48	5,20±2,65	8,07±1,51	6,12±1,52
Токсикоз второй половины беременности	15,6	16,08±2,15	13,4±3,80	18,2±2,30	12,24±2,08 P <sub>1</sub> <0,05
Изосерологическая несовместимость крови матери и плода по резус-фактору	8,06	9,75±1,75	3,90±2,20 P <sub>1</sub> <0,05	7,30±1,52	8,16±1,75
Аномалии прикрепления плаценты	5,60	5,96±1,40	19,5±4,3	2,70±0,91	4,08±1,18 P <sub>2</sub> <0,01
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1,57	2,45±0,85	2,60±2,10	0,35±0,32 P <sub>2</sub> <0,05	1,64±0,80
Тазовое предлежание	6,38	6,26±1,43	13,0±3,75	5,96±1,38	4,92±1,36 P <sub>2</sub> <0,05
Поперечное и косое положение плода	2,24	2,12±0,75	6,50±2,80	1,75±0,70	1,64±0,80
Двойня	2,24	2,12±0,75	3,90±2,20	2,80±0,80	1,24±0,48
Многоводие	2,24	1,75±0,70	3,90±2,20	1,75±0,70	2,90±0,96
Несвоевременное отхождение вод	29,4	28,3±2,68 P <sub>1</sub> <0,05	40,3±5,57	25,3±2,59 P <sub>1</sub> <0,02	32,4±2,99
Слабость родовой деятельности	12,5	11,5±1,80	9,10±3,28	10,6±1,82	13,1±2,06

Осложнения беременности и родов	Все беременные с угрожающим абортom	С кровотечением		Без кровотечения	
		в сроки до 16 нед	в сроки с 17 до 27 нед	в сроки до 16 нед	в сроки с 17 до 27 нед
Лихорадка в родах	2,12	1,75±0,70	2,60±2,10	2,12±0,75	2,46±0,85
Преждевременные роды	14,2	14,0±2,02	24,6±4,70 P <sub>1</sub> <0,05	11,2±1,86	14,6±2,05 P <sub>1</sub> <0,05
Последовое и раннее послеродовое кровотечение	13,4	19,6±2,3	15,6±4,12	9,9±1,6 P <sub>2</sub> <0,05	10,6±1,95

Примечание. P<sub>1</sub> — степень достоверности между группами женщин с угрожающим абортom (до 16 нед и в 17—27 нед беременности); P<sub>2</sub> — степень достоверности между группами женщин с кровотечением и без кровотечения.

Обращало на себя внимание учащение позднего токсикоза до 18,2% у лиц, перенесших угрозу прерывания без кровотечения в первые 4 мес беременности. Эта цифра в 1<sup>1/2</sup> раза превышала тот же показатель у беременных с поздним угрожающим выкидышем (см. табл. 1).

Известно, что поздний токсикоз беременных может явиться причиной преждевременных родов. О связи же этого осложнения с угрозой недонашивания в ранние сроки нам не известно. Вместе с тем имеются сообщения о зависимости между некоторыми особенностями течения ранних периодов беременности и частотой развития поздних токсикозов беременных в дальнейшем. Так, З. И. Лабутина (1963) заметила, что нефропатия чаще развивалась у тех женщин, у которых не наступало депрессорного влияния беременности на 12—16-й неделе или оно наступало в более поздние сроки.

Ю. И. Новиков (1970) показал, что у тех лиц, у которых в дальнейшем развивался поздний токсикоз, уже в ранние сроки беременности выявлялись сосудистые изменения по данным плетизмографии и изменения электроэнцефалографии.

Наши наблюдения и данные литературы указывают на то, что имеется самая непосредственная связь между изменениями, происходящими на ранних этапах бере-

менности и в более поздние ее сроки, о неразрывности всех процессов, совершающихся в организме женщины в процессе беременности. Возможно, что осложнения беременности начинают проявляться еще в ранние сроки беременности, на что указывает их повышенная частота. Не исключен и такой вариант, что угрожающее прерывание беременности, вызванное различными причинами, в дальнейшем способствует развитию тех или иных осложнений беременности.

Важнейшим фактом при наблюдении за беременными после ликвидации угрозы недонашивания было установление большой частоты аномалий прикрепления плаценты (5,6%), причем низкое ее прикрепление встретилось у 3,02% женщин, предлежание — у 2,58%, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — у 1,57%. Эти цифры значительно превышают опубликованные. Так, частота предлежания плаценты по сводным данным литературы, колеблется от 0,2 до 0,8% (Беккер С. М., 1975), по данным Н. С. Бакшеева (1975), Weischer с соавт. (1967) — от 0,01 до 0,39%. Такое же большое различие имеется и в отношении частоты преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. По данным А. И. Малинина (1964), она встречается в 0,07—0,55% случаев, Л. С. Персианинова (1973) — в 0,1—0,2%, З. Н. Зайдиевой (1977) — в 0,44%, Rochy (1976) — в 0,52% случаев.

При кровотечении в первые 16 нед беременности аномалии прикрепления плаценты встречались в 2 раза чаще, чем у беременных с угрозой прерывания в этот срок беременности, но без кровотечения (соответственно  $5,9 \pm 1,4$  и  $2,7 \pm 0,9$ ,  $P < 0,05$ ). В сроки 17—27 нед беременности это различие было еще большим —  $19,5 \pm 4,3$  и  $4,0 \pm 1,1$  ( $P < 0,01$ ) (см. табл. 1; рис. 1).

Необходимо подчеркнуть то обстоятельство, что среди беременных, у которых угроза прерывания беременности в первые 16 нед сопровождалась кровотечением, в дальнейшем почти у 6% диагностированы аномалии прикрепления плаценты и у 2,45% — преждевременная отслойка плаценты. Иначе говоря, у каждой десятой — одиннадцатой женщины с кровотечением в первые 4 мес в последующем выявляется предлежание или низкое прикрепление плаценты или же частичная преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Это заставляет нас особенно внимательно относиться к

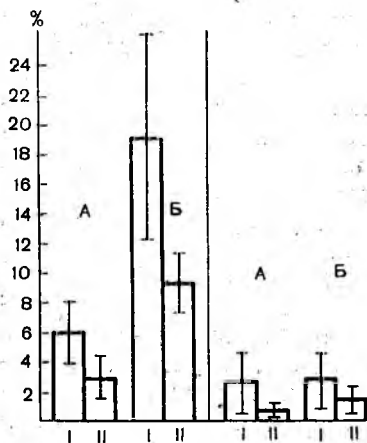


Рис. 1. Частота аномалий прикрепления плаценты и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у женщин, перенесших угрожающий аборт с кровотечением (I) и без кровотечения (II) в разные сроки беременности.

Слева — аномалии прикрепления плаценты, справа — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; А — угрожающий аборт в первые 16 нед; Б — угрожающий аборт в 17—27 нед.

этому контингенту женщин и кровотечение в ранние сроки считать возможным ранним признаком аномалий плацентации, тем более что у половины беременных с полным предлежанием плаценты кровотечение впервые появилось в первые 4 мес беременности.

Выявление возможных причин указанной выше патологии, а также других осложнений беременности и сопутствующих заболеваний позволило установить ряд фактов.

1. Оказалось, что при аномалиях прикрепления плаценты отмечена большая частота поперечного и косоного положения плода, которое встречалось у каждой четвертой беременной с кровотечением при угрожающем выкидыше. При преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты в той же группе женщин у каждой третьей была двойня.

2. Обращал на себя внимание факт, что при аномалиях прикрепления плаценты почти полностью отсутствовал поздний токсикоз беременных, в то время как при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты у каждой второй женщины был или поздний токсикоз с гипертоническим синдромом, или гипертоническая болезнь.

Отсутствие позднего токсикоза беременных с гипертоническим синдромом при аномалиях прикрепления плаценты подтверждают концепцию Bieniarz (1959) о гемодинамической теории этиологии и патогенеза позд-

него токсикоза. По этой теории возникновение поздних токсикозов связывается с высоким расположением плаценты в матке, усилением оттока через овариальные сосуды, что приводит к нарушению в почечном круге кровообращения и ишемии почек, вызывающей симптомокомплекс позднего токсикоза.

3. Среди беременных с аномалией прикрепления плаценты и кровотечением в первые 4 мес у каждой третьей женщины имелось заболевание сердца.

4. В обеих подгруппах у женщин с аномалиями прикрепления плаценты в прошлом была большая частота искусственных аборт (почти в 80%), иногда многократных. У трети женщин с этой патологией в анамнезе были воспалительные заболевания половых органов. Искусственные аборты также часто предшествовали преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

5. У беременных с аномалиями прикрепления плаценты и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты высок процент преждевременных родов. Если среди всех обследуемых женщин частота преждевременных родов составила 14,2%, то среди беременных с анализируемой нами патологией они встречались в 3 раза чаще (42,2%).

Если вернуться к табл. 1 и проследить частоту тех или иных осложнений в зависимости от срока беременности в момент угрозы прерывания и наличия кровянистых выделений, то выявляется следующее. Частота тазовых предлежаний, поперечного или косоного положения плода, двоен, многоводия, несвоевременного отхождения околоплодных вод, преждевременных родов была наивысшей у беременных с поздним угрожающим аборт, сопровождающимся кровотечением. Так, при кровотечении в 17—27 нед роды в тазовом предлежании наступали в  $2\frac{1}{2}$  раза чаще, чем у тех женщин, у которых в этот срок беременности кровотечения не было (соответственно  $13,0 \pm 3,75\%$  и  $4,92 \pm 1,36\%$ ,  $P < 0,05$ ; см. табл. 1). Тазовое предлежание часто выявлялось при двойнях и аномалиях развития матки. При угрозе прерывания беременности и наступлении родов в тазовом предлежании каждый третий ребенок рождался преждевременно. Возможно, большой частоте тазового предлежания способствовало именно это обстоятельство, так как известна связь между массой плода и рода-

ми в тазовом предлежании. Еще в 1946 г. Tompkins показал зависимость между массой плода и частотой тазового предлежания. Так, при массе плода 3500—3999 г тазовые предлежания встречаются в 1,7% случаев, 2000—2499 г — в 8%, 1500—1999 г — в 17%, 1000—1499 г — в 35% случаев.

По нашим данным, поперечное и косое положение плода встречалось у 2,2% женщин, а в группе лиц с поздним угрожающим абортom и кровотечением — в 3 раза чаще. Двойни и многоводие встречались так же часто, как неправильное положение плода. У женщин с указанной патологией преждевременные роды наступали в  $\frac{2}{3}$  случаев.

Обращала на себя внимание большая частота несвоевременного отхождения вод, которое наблюдалось у каждой третьей женщины. Эта патология чаще встречалась у лиц, имевших при угрожающем абортe кровянистые выделения, достигая максимальной величины у беременных в 17—27 нед (40,3%) и достоверно превышая этот показатель при кровотечении во всех других группах.

Велик был процент последовых и ранних послеродовых кровотечений (13,4%), причем у женщин, у которых угрожающий аборт сопровождался кровянистыми выделениями, эта цифра достигала 18,7%, превышая в 2 раза тот же показатель у лиц без кровотечений. Интересным оказался тот факт, что максимальная величина этого показателя (19,6%) была в группе беременных, перенесших ранний угрожающий выкидыш (см. табл. 1). Если учесть еще частоту аномалий прикрепления плаценты и преждевременной отслойки плаценты у всех беременных с кровотечением, то «плацентарная» патология в группе женщин, перенесших при угрожающем абортe кровотечение, превышала 30%. В группе же без кровотечений она не доходила до 14%.

Увеличение частоты кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах привело к увеличению оперативных вмешательств. Так, у рожениц и родильниц с угрожающим абортom в анамнезе, сопровождавшимся кровотечением, ручное отделение плаценты или ее частей, а также ручное обследование полости матки производилось в 2 раза чаще (14,3%), чем у тех, у которых кровотечения при угрозе прерывания не было. При этом важно подчеркнуть, что эти вмешательства достоверно

чаще производились у тех женщин, у которых угрожающий аборт был в первые 16 нед, чем у женщин с абортом в более поздние сроки беременности. У лиц с угрожающим абортом плотное приращение плаценты Л. В. Ананич наблюдала в 8,2% случаев и патологическую кровопотерю более 400 мл — в 13,6%, в контроле — соответственно 1 и 6%.

Для выяснения влияния угрозы прерывания беременности на плод необходимо было выяснить и частоту оперативного родоразрешения. Оказалось, что у 90,4% женщин, у которых беременность осложнилась угрозой ее прерывания, роды произошли спонтанно. У остальных в родах были те или иные оперативные вмешательства. Причем у женщин, перенесших угрожающий аборт, сопровождающийся кровянистыми выделениями, оперативное родоразрешение встречалось почти в 2 раза чаще, чем у тех, у которых не было кровянистых выделений.

Таким образом, при изучении осложнений беременности и родов у лиц, перенесших угрожающий аборт, обращала на себя внимание большая их частота. Среди них на первом месте стояли «плацентарная» патология (аномалии прикрепления плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, послеродовые и ранние послеродовые кровотечения) и несвоевременное отхождение околоплодных вод. Эти осложнения чаще встречались в группе женщин, у которых угрожающий аборт сопровождался кровянистыми выделениями. Часто определялись поздние токсикозы беременных, тазовые предлежания плода, неправильные положения плода, двойни, многоводие и др.

В связи со сказанным беременные с угрожающим абортом должны быть выделены в особую группу, подвергаться диспансерному наблюдению и более частой госпитализации. Эти мероприятия будут способствовать снижению перинатальной смертности у этого контингента женщин.

### **Исход беременности и родов для плода и новорожденного**

В литературе имеются сведения о том, что угрожающий аборт, перенесенный женщиной при беременности, неблагоприятно сказывается как на состоянии плода,

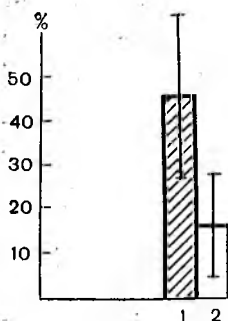


Рис. 2. Частота асфиксий новорожденного после угрожающего аборта в первые 16 нед. беременности при наличии дополнительных осложнений беременности и сопутствующих заболеваний.

1 — угроза недонашивания с кровотечением; 2 — угроза недонашивания без кровотечения.

так и новорожденного. Авторы отмечают увеличение частоты недонашивания беременности, врожденных пороков развития, асфиксии новорожденного, перинатальной смертности и т. д. (Ананич Л. В., 1970, 1971; Кошелева Н. Г., 1971; Norgska, Kubicka, 1966; Wilkerson et al., 1966; Kliment et al., 1976, и др.). В связи с этим выяснение факторов, предрасполагающих к таким осложнениям и выявление групп беременных, у которых наиболее часто развиваются отрицательные последствия угрожающего аборта у плода, имеют первостепенное значение. Учитывая сказанное, мы проанализировали исходы беременности и родов для плода (909 детей) у 893 женщин, перенесших угрожающий аборт. Оказалось, что половина детей имели массу тела 3001—3500 г, 9% — 4000 г, а 15% родились недоношенными с массой тела 2500 г и меньше. Частота перинатальной смертности была высокой — 7,15%, частота врожденных пороков развития — 3,07%.

Выяснилось, что каждый девятый — десятый новорожденный рождался в асфиксии. У детей, родившихся от женщин, перенесших кровотечение при угрозе прерывания беременности, она встречалась чаще, чем у тех детей, у матерей которых кровотечения не было. Особенно часто асфиксия наблюдалась в тех случаях, когда угроза прерывания беременности в первые 16 нед сопровождалась кровотечением, а в последующем появлялись дополнительные осложнения беременности в сочетании с сопутствующими заболеваниями (рис. 2). В этих же случаях чаще всего встречалась и угрожающая асфиксия плода. Л. В. Ананич отмечала асфиксию новорожденных после перенесенного угрожающего пре-



рывания беременности в 2 раза чаще, а черепно-мозговую травму в 5 раз чаще, чем в контрольной группе. Уменьшение частоты рождения детей в хорошем состоянии до 74,8% по сравнению с 89,8% в контроле наблюдали Norgska, Kubicka.

### Недонашивание беременности

По данным литературы, частота преждевременных родов у женщин, перенесших угрожающий аборт, колеблется от 9,5 до 24,6% (Ананич Л. В., 1970; Wilkerson et al., 1966, и др.). Анализ частоты рождения недоношенных детей в зависимости от срока беременности в момент угрозы прерывания, наличия кровотечения и особенностей последующего течения беременности, проведенный нами, выявил ряд особенностей. Оказалось, что в группе женщин, у которых кровотечения в момент угрозы прерывания беременности не было, частота рождения недоношенных детей была повышенной, но колебалась в небольших пределах и не зависела от срока беременности в момент угрозы прерывания (рис. 3). Иная картина была у тех женщин, у которых угрожающий аборт сопровождался кровотечением. Обращало на себя внимание уменьшение частоты рождения недоношенных детей после кровотечения в первые 6 нед беременности и резкое увеличение этого показателя при угрозе прерывания, сопровождающегося кровотечением, в 21—24 и особенно в 25—27 нед.

Увеличению частоты преждевременных родов способствовала большая частота осложнений беременности, которые развивались в дальнейшем у женщин, перенесших угрожающий аборт. Табл. 2 наглядно показывает, насколько чаще при преждевременных родах, чем при своевременных, встречались различные осложнения беременности.

Как видно из табл. 2, при преждевременных родах частота тазового предлежания увеличивалась в 3 раза, аномалий прикрепления плаценты и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты — в 5, многоводия — в 6 $\frac{1}{2}$ , поперечного и косого положения плода — в 12 раз, двоен — в 14 $\frac{1}{2}$ , а несвоевременного отхождения околоплодных вод — даже в 18 раз.

Таким образом, у женщин, перенесших угрожающий аборт, частота рождения недоношенных детей повыше-

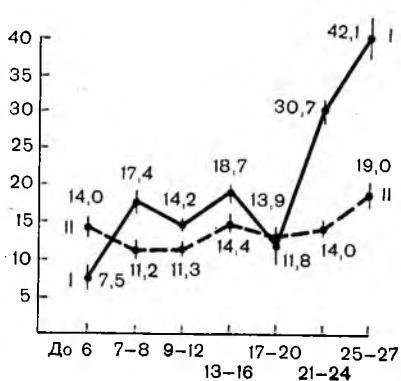


Рис. 3. Частота рождения недоношенных детей после угрожающего аборта с кровотечением (I) и без кровотечения (II) в различные сроки беременности.

По оси ординат — процент; по оси абсцисс — недели беременности.

Таблица 2

Частота осложнений беременности при своевременных и преждевременных родах у лиц, перенесших угрожающий аборт (в процентах)

Осложнения	Своевременные роды	Преждевременные роды	Степень достоверности, P
Аномалии прикрепления плаценты и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	4,40±0,70	23,30±3,82	<0,01
Двойня	0,79±0,30	11,66±2,92	<0,001
Многоводие	1,20±0,38	8,00±2,47	<0,01
Поперечное и косое положение плода	0,90±0,33	10,83±2,84	<0,001
Тазовое предлежание плода	4,90±0,75	15,83±3,32	<0,01
Несвоевременное отхождение околоплодных вод	2,65±0,52	48,30±4,57	<0,001

на; особенно она высока при кровотечении в 21—27 нед. Способствует этому большая частота осложнений, возникающих при последующем течении беременности.

### Перинатальная смертность

Увеличение перинатальной смертности в 3,8 раза в группе женщин, перенесших угрожающий аборт, по сравнению с контрольной, нашла Л. В. Ананич. По

данным зарубежных авторов, она достигает 15,2% (Wilkerson et al., 1966), а мертворождаемость доходит до 8,6% (Asanti, Vesanti, 1963).

По нашим данным, при общей перинатальной смертности 7,15% почти половину составила ранняя детская смертность (3,19%), наименьшей была интранатальная гибель плода (1,76%). Антенатальная смертность равнялась 2,20%. Частота гибели недоношенных детей, как общая, так и по группам, в 17 раз превышала перинатальную смертность доношенных детей. При этом среди перинатально погибших детей 74% составили недоношенные, а из них больше половины — дети с массой 1000—1500 г. Известно, что у детей, имеющих малую массу, органы и системы, а также адаптационные механизмы незрелы и несовершенны (Бодяжина В. И., Новикова Е. Ч., 1966; Новикова Е. Ч., 1967, 1971; Коева-Славкова Н., 1971; Malzer, Emmrich, 1969; Fedrick et al., 1976, и др.). Вместе с тем обращает на себя внимание увеличение частоты перинатальной смертности среди доношенных детей и особенно возрастание удельного веса антенатальной гибели плодов (табл. 3). Это, видимо, является следствием неблагоприятного влияния угрожающего аборта, перенесенного беременной, на маточно-плацентарное кровообращение и развитие внутриутробного плода.

Из табл. 3 видно, что в структуре перинатальной потери недоношенных детей более половины составила ранняя детская смертность новорожденных, что соответствует данным литературы, в то время как у доношенных первое место занимала антенатальная гибель плодов, которая равнялась почти половине всей перинатальной смертности. Еще более резкая разница была в группе

Таблица 3

Частота перинатальной смертности у женщин, перенесших угрожающее недонашивание (в процентах)

Плоды и новорожденные	Общая смертность	Антенатальная	Интранатальная	Ранняя смертность новорожденных
Доношенные	2,20	1,03±0,35	0,78±0,30	0,39±0,02
Недоношенные	35,0	8,75±0,70	7,30±0,75	18,9±3,35

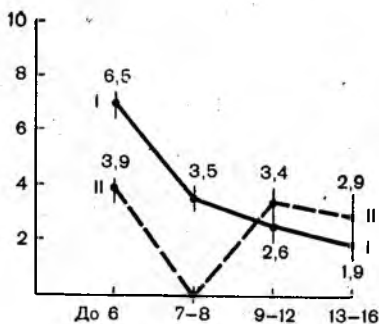


Рис. 4. Перинатальная смертность доношенных детей после угрожающего аборта с кровотечением (I) и без кровотечения (II) в различные сроки беременности. Обозначения те же, что на рис. 3.

плодов, матери которых перенесли угрожающий аборт с кровотечением в первые 4 мес беременности. Антенатальная гибель плодов в этой группе была почти в 4 раза выше ранней детской смертности ( $1,62 \pm 0,62$  и  $0,33 \pm 0,02\%$ ,  $P < 0,05$ ). Этот факт должен привлечь к себе пристальное внимание. По-видимому, нарушение маточно-плацентарного кровообращения и гипоксия плода, возникшие в ответственный период плацентации, не прошли бесследно для плода и его жизнеспособность оказалась пониженной. Это же подтверждает и анализ частоты перинатальной смертности в зависимости от срока беременности в момент угрозы прерывания беременности (рис. 4). Оказалось, что наибольшая перинатальная смертность была в группе детей, матерям которых угрожало прерывание беременности в первые 6 нед; в дальнейшем она уменьшалась и среди детей женщин, перенесших угрожающий аборт в 13—16 нед, была в 3 раза меньше, чем в первой группе.

Большая перинатальная смертность детей после перенесенного матерью кровотечения в первые 6 нед беременности наблюдалась также среди недоношенных, превышая более чем в 5 раз этот показатель у тех детей, матери которых перенесли в этот срок угрожающий аборт без кровяных выделений (рис. 5). Второй подъем перинатальной смертности наблюдался у детей женщин, перенесших угрожающее прерывание беременности, сопровождавшееся кровотечением, в сроки 21—27 нед. При этом важно подчеркнуть, что после кровотечения, перенесенного матерью, в первые 6 нед умер после рождения лишь один ребенок, а половина детей погибли антенатально, тогда как после кровотечения, возникшего в сроки 21—27 нед, почти все дети умерли вскоре после рож-

дения. Это, по-видимому, связано с большой частотой рождения недоношенных детей в этой группе.

Интересным оказался обнаруженный нами факт отсутствия перинатальной смерти плодов при кровотечении у матерей в 17—20 нед беременности, а мертворождений не было также и после кровотечений в 13—16 нед (см. рис. 5).

Данные, сходные с нашими, получила А. А. Додор (1963), изучая влияние инфекционных заболеваний на исход беременности и родов. При острых инфекционных болезнях мертворождаемость оказалась наибольшей в тех случаях, когда женщины переносили заболевания в первые 3 мес беременности, — 9,5% и ее не было совсем, если женщины болели в сроки 13—20 нед.

Таким образом, после угрожающего прерывания беременности перинатальная смертность повышена, особенно она высока при преждевременных родах. Недоношенные дети чаще погибают вскоре после рождения, доношенные — антенатально. Чем раньше начинается кровотечение при беременности, тем выше перинатальная смертность. Особенно неблагоприятны как для доношенных, так и для недоношенных последствия кровотечения, перенесенного женщинами в первые 6 нед беременности. Это, видимо, объясняется тем, что первые недели беременности являются наиболее ответственными (критическими) в развитии зародыша и плаценты. В этот период устанавливается связь между организмами матери и плода (имплантация и плацентация), идет закладка наиболее важных и легко ранимых систем (сердечно-сосудистая, нервная и т. д.). На этом мы подробно останавливались в I главе. Большое значение формированию анатомической связи между матерью и плодом именно в этот период придает Н. Л. Гармашева (1962, 1972), которая считает, что дальнейшее развитие плода будет зависеть от того, насколько совершенно пройдет период плацентации. В. И. Бодяжина (1966) подчеркивает большую важность повреждения плода в этот период.

Отсутствие перинатальной смертности при кровотечении в 17—20 нед беременности, возможно, связано с тем, что к этому сроку в основном заканчивается период развития плаценты, завершается органогенез плода и он становится более устойчивым к действию патогенных факторов. Наряду с этим имеют значение и те изменения маточно-плацентарного кровообращения, которые проис-

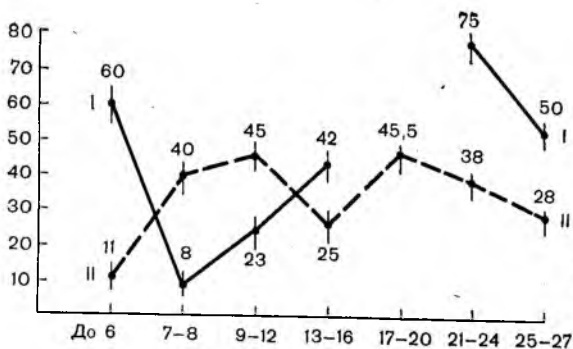


Рис. 5. Перинатальная смертность недоношенных детей после перенесенного угрожающего аборта с кровотечением (I) и без кровотечения (II) в различные сроки беременности. Обозначения те же, что на рис. 3.

ходят в результате конверсии матки (процесс быстрого снижения тонуса мышц матки, приводящий к ее расслаблению) (Reynolds, 1946, 1959). У человека этот период наступает близко к середине беременности (Ramsey, 1954) и приводит к изменению условий жизни плода (Н. Л. Гармашева, 1967). Надо полагать, что новый подъем перинатальной смертности при кровотечении в 21—24 нед объясняется тем, что на VI месяце беременности возникает и формируется ряд морфологических структур и функций, которые приближают плод к организму новорожденного, в связи с чем повышается чувствительность плода — третий критический период (Боляжина В. И., 1966).

Выявленные нами факты имеют прямое отношение к практике. Так, какие-либо необходимые операции, например наложение кругового шва на шейку матки в области внутреннего зева или другие манипуляции на шейке матки и во влагалище, по-видимому, целесообразнее производить именно в сроки 17—20 нед беременности.

Высокая частота перинатальной смертности у женщин, перенесших угрожающий аборт, в значительной степени объясняется особенностями последующего течения беременности и родов и теми причинами, которые привели к недонашиванию. Если у лиц, перенесших угрожающее недонашивание беременности, в дальнейшем

она протекает без осложнений, то перинатальная смертность невелика —  $1 \pm 1\%$ . Однако, если у женщин в дальнейшем появлялись осложнения беременности, особенно если они развивались на фоне сопутствующих заболеваний, то перинатальная смертность возрастала многократно, составляя в среднем  $17,1 \pm 3,8\%$  ( $P < 0,001$ ). Это подтверждают данные табл. 4, касающиеся частоты перинатальной смертности при различных патологических состояниях и угрозе прерывания беременности.

Таблица 4

Частота перинатальной смертности (в процентах) при осложнениях беременности и родов и сопутствующих заболеваниях у женщин, перенесших угрожающий аборт

Осложнения беременности и родов	Вся группа женщин	С угрозой прерывания беременности	Без угрозы прерывания беременности
Поздний токсикоз беременных	9,8	17,2	9,4
Предлежание плаценты	31,5	47,8	30,0
Поперечное положение плода	38,6	53,8	36,3
Двойня	8,1	33,5	6,9
Преждевременное отхождение вод	6,3	12,4	3,7
Гипертоническая болезнь	11,8	35,6	9,3
Органические заболевания сердца	8,8	11,6	6,1

Примечание. В графе «Вся группа женщин» приведены данные из книги «Влияние осложнений беременности и родов на здоровье детей первых лет жизни». Под ред. М. А. Петрова-Маслакова — Л.: Медицина, 1966.

Как видно из табл. 4, перинатальная смертность особенно велика при таких осложнениях беременности, как предлежание плаценты, поперечное положение плода, двойня. Высокую перинатальную смертность при предлежании плаценты отмечают многие авторы. Так, по данным Pedowitz (1965), она составила 12,4%, Hibbard (1969) — 24,7%, М. И. Алексашиной (1960) — 28,9%, А. С. Ярославцева (1966) — 31,2%. По нашим данным, этот показатель еще выше. Если кровотечение при предлежании плаценты появляется до 28-й недели беремен-

ности, то перинатально в дальнейшем погибает каждый второй ребенок. При раннем возникновении кровотечения высокую перинатальную смертность отмечал и Redowitz, который подсчитал, что у женщин с предлежанием плаценты при наступлении кровотечения на 23—24-й неделе перинатальная гибель составляет 100%, а при кровотечении на 25—27-й неделе — 14,3%.

Почти такой же, как при предлежании плаценты, была, по нашим данным, перинатальная смертность при частичной преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (46,6%) и поперечном положении плода (53,8%).

Из данных литературы известно, что при двойнях перинатальная смертность повышена. По данным Е. М. Солнцевой и Л. П. Зубаревой (1966), изучившим исходы беременности и родов у 251 женщины, родивших близнецов, перинатальная смертность составила 8,1%. При преждевременных родах она достигала 18,2%. По нашим данным, у лиц с двойней, перенесших угрожающий аборт, перинатальная смертность значительно увеличивается и составляет 33,5%, а среди недоношенных — 42,3%.

Высокая перинатальная смертность при позднем токсикозе беременных известна издавна. Если у женщин, которым угрожало прерывание беременности, в дальнейшем развивается поздний токсикоз, она увеличивается почти в 2 раза. В 2 раза повышалась перинатальная смертность при органических заболеваниях сердца и более чем в 3 раза — при гипертонической болезни (см. табл. 4).

Можно полагать, что определенное значение в увеличении перинатальной смертности детей, матери которых перенесли угрожающий аборт, имела большая частота несвоевременного отхождения околоплодных вод. Н. Л. Гармашева (1967) предполагает, что при этом легче нарушается плацентарный кровоток. Преждевременное отхождение околоплодных вод является частой причиной антенатальной гибели плодов — 25,2% случаев (Петров-Маслаков М. А., Климец И. И., 1965). При преждевременном отхождении околоплодных вод асфиксия новорожденных встречается в 3 раза чаще, чем при своевременном (Лызиков Н. Ф., 1968). При преждевременном отхождении вод и преждевременных родах перинатальная смертность составила 31% (Gunn et al.,



1970). По нашим данным, при несвоевременном отхождении околоплодных вод перинатальная гибель среди недоношенных детей была почти в 15 раз выше, чем среди доношенных.

Таким образом, сочетание двух неблагоприятных факторов — различных осложнений беременности и преждевременных родов, и дало высокую перинатальную смертность детей, родившихся у женщин, перенесших угрожающий аборт.

По-видимому, дальнейшее течение беременности является определяющим в исходе для плода. При этом возможны различные варианты. Так, изменения плода и плаценты, которые наступают в период угрозы прерывания беременности, могут быть обратимыми, если нарушения маточно-плацентарного кровообращения не повторяются и не наслаиваются новые факторы, ухудшающие состояние плода. В этих случаях наступает реабилитация плода. С другой стороны, те изменения, которые произошли в плаценте и плоде (зародыше) в момент угрозы прерывания беременности, особенно если было кровотечение, не остались бесследными и плод стал более чувствительным к вредным воздействиям. В этих случаях в дальнейшем легко возникает гипоксия плода и даже его гибель.

Непосредственной причиной перинатальной смертности после угрожающего аборта чаще всего являлась асфиксия (61,5% случаев). Эти данные соответствуют сообщениям литературы (Игнатьева Р. К., 1973; Андреева Е. И., 1974; Фролова О. Г. и др., 1976). Второе и третье место занимали внутриутробная инфекция (13,9%) и уродства плода, несовместимые с жизнью (12,3%).

#### **Врожденные пороки развития детей**

В последние десятилетия отмечается увеличение частоты рождения детей с пороками развития (Kuhnelt, Rotter-Pool, 1955; Green, 1964; Vizzoni, Donelli, 1964; Cassady, 1969; Stupzynski, Stupzynski, 1972). Так, в ГДР частота уродств с 0,70% в довоенные годы увеличилась до 1,87% в 1950—1954 гг. (Kuhnelt, Rotter-Pool, 1955), в Италии — с 0,15% в 1956 г. до 0,23% в 1963 г. (Vizzoni, Donelli, 1964), в Польше — с 0,62% в 1962 г. до 2,22% в 1970 г. (Stupzynski, Stupzynski, 1972). По

сводным данным литературы (Green, 1964), за последние 20—30 лет процент врожденных пороков развития возрос с 0,9 до 1,4 (Германия, Швеция, Англия, Канада) и до 2,9% (США).

По данным Р. К. Игнатъевой (1973), в 1966 г. по материалам экспериментальной регистрации в пяти городах СССР на 10 000 родившихся детей врожденные пороки среди доношенных составили 67,6, а среди недоношенных с массой тела 2500 г и менее — 279,4. При этом чем меньшей была масса тела детей, тем чаще встречались пороки.

По сведениям ВОЗ (1973) на 1969 г., частота врожденных пороков развития, определяемых в перинатальный период среди всех родившихся, колебалась от 1,3 до 2%.

Первое эпидемиологическое изучение проблемы врожденных аномалий развития в СССР проведено в 1967—1969 гг. под руководством академика О. В. Барояна. Оказалось, что частота рождения доношенных детей с аномалиями развития на 1000 родившихся возросла с  $5,38 \pm 0,23$  в 1960 г. до  $10,4 \pm 0,38$  в 1971 г. (Бароян О. В., Канторович Р. А., 1970; Канторович Р. А., Блошанский Ю. М. и др., 1973).

Увеличение частоты рождения детей с врожденными пороками обуславливается, по-видимому, рядом причин: загрязнение окружающей среды химическими веществами, многие из которых обладают тератогенными и мутагенными свойствами; несколько волн эпидемий вирусных заболеваний (краснуха, грипп), наблюдающихся на всех континентах мира; деторождение при наличии тяжелых заболеваний, при которых раньше беременность категорически запрещалась или заканчивалась спонтанным прерыванием в ранние сроки; широкое, подчас бесконтрольное применение лекарственных средств населением и т. д.

В связи со сказанным особое значение приобретает определение роли в этом процессе наиболее распространенного осложнения беременности — угрожающего прерывания беременности. В литературе нет единства по этому поводу. Так, Carter (1950) нашел  $2,75 \pm 0,95\%$  уродств у детей, родившихся у женщин, перенесших угрожающий аборт с кровотечениями в первые 16 нед беременности, по сравнению с  $1,47 \pm 0,10\%$  на все роды в клинике за этот период, не выявив между этими циф-

рами достоверной разницы. Автор считает, что кровотечение не оказывает отрицательного влияния на внутриутробное развитие плода. Того же мнения придерживается Weintraub (1968), который не обнаружил достоверного увеличения рождения детей с уродствами у женщин с кровотечениями во время органогенеза. Он считает, что ни момент, ни сила кровотечения не имеют связи с видом уродства. Однако большинство авторов считают иначе. Увеличение более чем в 2 раза частоты уродств плода у женщин, перенесших угрожающий аборт, по сравнению с контролем нашли Asanti, Vesanti (1963) — 4,6 и 2%, Н. Г. Кошелева (1971) — 3,8 и 1,48%. Еще большую разницу между этими группами выявили Norska, Kubicka (1966) — 4,5 и 1,2%, Л. В. Ананич (1971) — 7,85 и 0,99%.

Hollstein (1958) по сборной статистике выявил уродства плода у 2,3% из 1343 женщин, перенесших угрожающий аборт. Т. П. Грязнова (1969) нашла достоверное увеличение рождения детей с пороками сердца у женщин, перенесших угрожающий выкидыш в первой половине беременности, по сравнению с женщинами, у которых угрозы недонашивания не было, — соответственно в 6,54% и 2,4%.

Изучение анамнеза у женщин, родивших недоношенных детей с аномалиями развития, показало, что у 30% из них беременность осложнялась угрозой прерывания с кровотечением (Чиркова Л. О., Полінська Е. Д., 1970).

Как видно из приведенных данных литературы, у лиц, перенесших угрожающий аборт, частота рождения детей с врожденными уродствами повышена. Некоторое различие сведений, видимо, объясняется как разными контингентами обследуемых женщин, так и различными причинами, которые привели и к недонашиванию, и к пороку развития плода.

Имеется зависимость между сроком беременности в момент действия патогенного фактора и возникновением врожденного порока развития. Повреждаются именно те органы и системы, которые в момент воздействия находятся в стадии усиленной дифференцировки и повышенного обмена. Для каждого органа имеется критический период развития. На этом основаны тератологические таблицы. Некоторые данные из них приведены в табл. 5.

Л. В. Ананич нашла самую высокую частоту врожденных аномалий развития при угрозе прерывания в

## Тератологические таблицы (Kühnnett, Rotter-Pool, 1955)

Вид порока	Срок беременности, нед.
Порок развития:	
мозга	2—11
глаза	3—7.
сердца	3—7
конечностей	2—8
зубов	6—10
ушей	6—11
губ	5—6
зева	10—11
пищеварительных органов	10—11

## Вирусные эмбриопатии (Фламм Г., 1962)

Вид порока	Срок беременности
Катаракта	5 нед (29—35 дней)
Порок сердца	5—7 нед (29—49 дней)
Поражение внутреннего уха	8—9 нед (50—63 дня)
Дефекты развития молочных зубов	8—9 нед

первые 8 нед беременности (14,6%). По данным Turnbull, Walker (1956), в 10 из 17 случаев рождения детей с уродствами угрожающий аборт у матери был в сроки до 12 нед, в 2—с 13 до 20 нед, в 5—от 20 до 24 нед. Asanti, Vesanti проследили частоту аномалий развития по срокам беременности в момент угрозы прерывания и нашли: 8,2% — на II месяце, 5,2% — на III, 4,8% — на IV и 2,9% — на V. То же сделали мы, разделив всех женщин на две группы — перенесших угрожающий аборт с кровотечением и без такового (рис. 6).

Как видно на рис. 6, максимальная частота рождения детей с уродствами была у матерей, у которых

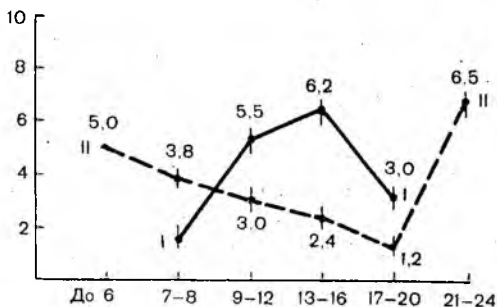


Рис. 6. Частота врожденных пороков развития плода после перенесенного угрожающего аборта с кровотечением (I) и без кровотечения (II) в различные сроки беременности. Обозначения те же, что на рис. 3.

угроза прерывания беременности с кровотечением наблюдалась в сроки 9—12 и 13—16 нед. Не было совсем врожденных пороков развития у плодов женщин, перенесших кровотечение в первые 6 нед, низкая их частота отмечена в 7—8 и 17—20 нед беременности.

Иная картина была у женщин, у которых угрожающее прерывание беременности не сопровождалось кровотечением. Уродства плода в этой группе встречались даже при угрожающем недонашивании в сроки 21—24 нед, причем частота их была максимальной —  $6,52 \pm \pm 2,57\%$ . Второе место занимали беременные, перенесшие угрожающий аборт в первые 6 нед —  $5 \pm 2,8\%$ . Если сопоставить приведенные данные с тератологическими таблицами, то обращает на себя внимание отсутствие врожденных пороков у матерей после кровотечения в первые 6 нед беременности и наличие таковых при угрозе прерывания в период после окончания органогенеза. Пороки развития детей, родившихся у матерей, перенесших острые инфекции, в сроки 13—20 нед, наблюдала также А. А. Додор (1963).

Уродств плода после перенесенного женщиной кровотечения в первые 6 нед беременности не наблюдали, так же как и мы, Norgska, Kubicka (1966). Это, видимо, объясняется частой гибелью эмбрионов на этой стадии развития. При кровотечении в такие ранние сроки гестации, по данным Norgska, Kubicka, беременность удается сохранить только в  $3,2\%$  случаев. Особенно много хромосомных аномалий и мутаций возникает при самых

ранних сроках беременности. В результате неправильного развития яйцеклетки образуются патологические плодные пузыри, по данным литературы — в 60—90% случаев (Дыбан А. П., 1959). Выяснено, что на ранних стадиях развития abortивные эмбрионы обнаруживаются чаще, чем на более поздних. Poland (1968) нашел патологические эмбрионы в 87% случаев в первые 5 нед, в 45% — между 5-й и 7-й неделями и в 16,6% после 13 нед. Уменьшение частоты аномальных эмбрионов с ростом беременности, видимо, объясняется тем, что значительная часть патологических яйцеклеток погибает на ранних стадиях развития. Нарушения в формировании эмбрионов в этих случаях характеризуются резким искажением всего развития. Патологический процесс в более поздние сроки беременности (после 7—8 нед) приводит к поражению отдельных частей эмбриона, в результате чего возникают уродства плода, совместимые с дальнейшим продолжением беременности (Дыбан А. П., 1959). Strafford (1964) пишет, что у abortивных плодов заячья губа встречалась в 11 раз чаще, чем у живых плодов, рожденных в срок.

Причины появления патологических плодных пузырей одни авторы видят в неправильном развитии яйцеклетки и сперматозоида, другие — в нарушении «окружения» яйцеклетки. Однако в настоящее время все больше авторов склоняются к тому, что причина образования патологических плодных пузырей заключается в нарушении нормальных условий развития оплодотворенной яйцеклетки в материнском организме. Надо полагать, что у женщин, обследованных нами, не было пороков развития плода при рождении, если кровотечение наблюдалось в первые 6 нед беременности, из-за того, что эмбрионы, поврежденные гипоксией, развивающейся при кровотечении, погибали и сами являлись причиной самопроизвольного прерывания беременности.

Появление аномалий развития плода после окончания органогенеза, может быть, объясняется тем, что в ряде случаев действие причины, вызвавшей образование порока, могло возникнуть раньше, чем выявились признаки угрожающего недонашивания. Подтверждением этой мысли являются работы А. П. Дыбана (1959, 1962), который показал, что для эмбрионального развития человека свойственно запаздывание проявлений происшедших уже нарушений развития зародыша. Кро-

ме того, плод с аномалией развития сам может явиться причиной угрожающего прерывания беременности. Такое мнение высказал Piqueud (1964) и подтвердили М. А. Петров-Маслаков и М. А. Репина (1966), которые показали, что среди женщин, родивших детей с пороками развития, угрожающее недонашивание беременности наблюдалось в 3 раза чаще, чем среди женщин, родивших здоровых детей (49,9 и 15,5%).

Второй вопрос, который следует выяснить,— это характер уродств, которые встречаются у детей, родившихся у женщин, перенесших угрожающий аборт. Большинство авторов, изучающих этот вопрос, на первое место среди аномалий развития ставят нарушения опорно-двигательного аппарата: косолапость, врожденные вывихи тазобедренных суставов, нарушения развития конечностей и т. д. (Ананич Л. В., Кошелева Н. Г., 1969; Asanti, Vesanti, 1963). Kremling (1964), обследуя рентгенологически детей, матери которых перенесли кровотечение в первой или второй половине беременности, нашел, что в первой группе чаще, чем во второй, обнаруживались нарушения развития скелета рук. По данным тех же авторов, второе место занимали поражения сердца и центральной нервной системы. По данным Norgska, Kubicka, у детей преобладали пороки сердца (5 из 7). Turnbull, Walker (1956) у половины детей нашли аномалии развития органов пищеварения и дыхания.

Ряд авторов указывают на наличие пороков мочеполовой системы: Н. Г. Кошелева нашла их у 14,3% детей, родившихся с уродствами, Л. В. Ананич — у 0,78% всех родившихся детей.

Как видно из приведенных данных, врожденные пороки развития детей, родившихся у женщин, перенесших угрожающий аборт, различны и распределение их по частоте совпадает с данными, полученными на всю популяцию (Петров-Маслаков М. А., Репина М. А., 1966; Игнатьева Р. К., 1973, и др.).

Уродства плода могут возникнуть при действии разных причин в критические периоды развития различных органов. Центральная нервная система может поражаться при вирусных инфекциях (цитомегалия, краснуха, грипп, вирус Коксаки), токсоплазмозе, радиации, применении ряда медикаментов (гипогликемические сульфаниламидные препараты, талидомид и др.), при диабете, заболеваниях щитовидной железы и т. д. По-

рок сердца возникает при краснухе, цитомегалии, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, гипотиреозе и др. Поражение костной системы возможно при применении некоторых антибиотиков, гипогликемических, сульфаниламидных препаратов и т. д. При поражении вирусом гриппа или аденовирусом поражаются легкие плода. Множественные пороки развития наиболее часто встречаются при краснухе, воздействии химических веществ, радиации, применении антимагнетиков, талидомида и др.

В происхождении пороков, по-видимому, имеет значение и возможность органной передачи заболевания, когда у детей часто нарушаются те органы и системы, которые поражались у матери (Клосовский Б. Н., Космарская Е. Н., 1968). Среди женщин, родивших детей с аномалиями развития, у 35% встречались соматические заболевания (сердечно-сосудистые, болезни почек, печени, анемия и др.) (Пап А. Г. и др., 1971). Анализируя последствия угрожающего аборта, этот фактор надо учитывать обязательно.

Таким образом, после угрожающего аборта, перенесенного беременной, увеличивается частота врожденных уродств плода. Это, видимо, объясняется несколькими обстоятельствами. Прежде всего это действие причины, вызвавшей угрозу недонашивания, — она также может оказать влияние на плод, второе — это гипоксия плода, которая наступает при кровотечении или даже без него, при появлении схваток. Наконец, почти все женщины с угрожающим абортom получают интенсивное медикаментозное лечение. Решить, какой из этих факторов оказал свое решающее действие, трудно. По-видимому, врожденные пороки развития детей у этого контингента женщин являются результатом действия комплекса факторов.

### **Заболевания периода новорожденности**

В литературе имеются сообщения об осложненном течении периода новорожденности у детей, родившихся у женщин, перенесших угрожающий аборт (Ананч Л. В., 1970). По нашим данным, заболеваемость в периоде новорожденности составила 4,16% (табл. 6). Самую большую группу представляли гнойничковые заболевания. У недоношенных преобладали такие заболе-



вания, как бронхопневмония, гиалиновые мембраны и нарушения мозгового кровообращения.

Таблица 6

Частота заболеваемости в периоде новорожденности детей, родившихся у женщин, перенесших угрожающий аборт (в процентах)

Срок беременности в момент угрожающего аборта, нед	Вся группа женщин	В том числе	
		с кровотечением	без кровотечения
0—6	10,7±3,8	14,8±6,7	7,84±4,2
7—16	2,85±0,8 P<0,05	0,81±0,8 P<0,05	4,48±1,4 P>0,05
17—28	3,86±1,3 P>0,05	11,0±4,6 P<0,05	1,85±1,1 P>0,05
Всего	4,16±0,8	5,13±1,3	3,56±1,1

Примечание. P высчитано по отношению к показателям, помещенным в вышестоящей графе.

При рассмотрении табл. 6, обращает на себя внимание высокий процент заболеваемости детей, матерям которых угрожало прерывание беременности в первые 1½ мес беременности, особенно если оно сопровождалось кровотечением. По-видимому, те изменения в состоянии зародышей и плодов, которые возникли в период угрожающего аборта, сказались не только в увеличении перинатальной смертности, но и в понижении сопротивляемости родившихся детей. Возрастание процента заболевших детей после кровотечения у матери в сроки 17—28 нед беременности, видимо, зависит от большой частоты рождения недоношенных детей в этой группе, которые, как известно, болеют значительно чаще, чем доношенные, по нашим данным, в 3 раза.

#### Состояние здоровья и развития детей по данным отдаленных результатов

Для того чтобы выяснить влияние того или иного фактора на внутриутробный плод, необходимо изучать состояние детей не только при рождении, но и в отдаленные периоды. Эти вопросы обсуждаются на многих

конgressах, симпозиумах, конференциях. Устанавливаются факторы риска для плода и новорожденного.

Среди факторов риска значительное место уделяется особенностям течения беременности, в частности кровотечению в I триместре, угрожающему аборту и др. (Фролова О. Г., 1974; Фролова О. Г. и др., 1976; Персианинов Л. С. и др., 1976; Stembera et al., 1975; Rautenbach, Mücke, 1975; Simankova, 1975, и др.).

В последние годы внимание исследователей привлечено к увеличению частоты рождения детей, у которых в дальнейшем выявляются те или иные признаки нарушения нервной и психической деятельности. Выяснение причин этого явления приобретает первостепенное значение.

В 1974 г. на 4-м Европейском конгрессе по перинатальной медицине в Праге серия докладов была посвящена обсуждению результатов неврологического и психического обследования детей в возрасте от нескольких месяцев до 3—5 лет. Coleman (1975) сообщила, что в настоящее время насчитывается среди всех, родившихся живыми, 3% детей, у которых имеются признаки задержки умственного развития. Обнаружено повышение в 5 раз частоты серьезных неврологических расстройств у недоношенных детей по сравнению с доношенными как при рождении, так и при обследовании через 18 мес: 7,6 и 1,7% при рождении, 5,1 и 1,1% через 1½ года (Vlach et al., 1975). Особенно выраженные нарушения обнаруживаются у детей, отстающих в развитии (small-for-date). А если учесть, что частота рождения недоношенных детей в ряде зарубежных стран в последние десятилетия колеблется от 5 (Швеция) до 8,2% (США), а в СССР от 2,4—4,6 (города БССР) до 9,4—10,1% (города Ивановской области) (Игнатьева Р. К., 1973), то важность этой проблемы становится еще более очевидной. Останавливаясь на влиянии различных факторов, действующих в период антенатального развития плода, на развитие детей в дальнейшем, следует также учесть, что большая повреждаемость мозга недоношенных детей, по-видимому, объясняется особенностями его строения и функциональной деятельности, в отличие от доношенных детей (Космарская Е. Н., 1960; Барашнев Ю. И., 1971).

В литературе имеются сведения о связи между течением беременности, в частности угрозой ее прерыва-

ния, и последующим развитием детей. Увеличение частоты рождения детей с умственной отсталостью у женщин, перенесших кровотечение в I триместре беременности, наблюдали О. В. Осадчая (1968), Kubicka, Nog-ska (1966). При этом последние авторы выявили у детей высокий процент различных нервно-психических нарушений: 10,3% — различные неврологические нарушения и 38,3% — психические отклонения. При этом почти половину неврологических нарушений (4,7%) составляли тяжелые заболевания; 1,9% — ранние детские мозговые параличи и 2,8% — эпилепсия, а из психических нарушений у 6,5% детей были неврозы, у 4,7% — характеропатия, у 27,1% — предрасположенность к нервно-психическим расстройствам. Неблагоприятное влияние кровотечения в ранние сроки беременности на последующее состояние нервной системы детей отмечает Н. Г. Кошелева (1971). Частота неврозов у детей, родившихся у женщин, перенесших кровотечение в первые 16 нед беременности, была почти в 10 раз выше, чем у детей, матери которых не имели при угрожающем прерывании беременности кровотечения ( $2,72 \pm 1,2\%$  и  $0,28 \pm 0,20\%$ ,  $P < 0,05$ ). Наблюдается увеличение числа олигофренов в 2—3 раза среди детей, матери которых перенесли кровотечение, по сравнению с детьми здоровых женщин — соответственно 12—13 и 4—5% (Krem-ling, 1964).

На связь между кровотечениями при беременности и появлением различных неврологических или психических расстройств у детей указывают и другие авторы (Ярославцев А. С., 1966; Lilienfeld, Pasamanik, 1955; Isreal, 1965).

Увеличение в 2,9 раза эмоциональной лабильности, в 1,6 раза ночного и дневного энуреза в первые 6—7 лет жизни у детей, матери которых перенесли угрожающий аборт, обнаружила Л. В. Ананич (1970, 1971).

О высокой частоте отставания в психическом развитии, выявленного при обследовании через год после рождения у детей женщин, перенесших угрожающий аборт, доложили на 4-м Европейском конгрессе по перинатальной медицине Šimankova с соавт. (1975). Авторы связывают это обстоятельство с большим числом недоношенных среди этих детей.

Высокий процент органических и функциональных поражений центральной нервной системы (6,22 — дет-

ский церебральный паралич и олигофрения, 8,17 — невращения, психастения, неврозы, эпилепсия) нашел Л. В. Василенко (1976), обследуя в первые годы жизни 638 детей, родившихся недоношенными. Отставание в физическом развитии автор обнаружил у 5,8% детей. Заслуживает пристального внимания факт, выявленный К. А. Семеновой с соавт. (1972). Оказалось, что угрожающий аборт в первые 14 нед был у 37% матерей детей с детским церебральным параличом и наличием в крови противомозговых антител, тогда как у матерей, в крови детей которых не было антител, угрожающий аборт в анамнезе отмечался в 5 раз реже (6,8%).

При угрожающих абортах, особенно сопровождающихся кровотечением, наступает нарушение маточно-плацентарного кровообращения, которое приводит к гипоксии плода и плаценты. Развивающийся зародыш очень чувствителен к повреждениям на ранних этапах развития, о чем шла речь в I главе. Особенно высока чувствительность к кислородному голоданию центральной нервной системы, поэтому недостаток кислорода может сказаться на дальнейшем развитии. Известно, что отдаленные последствия кислородного голодания, перенесенного во время внутриутробного развития, неблагоприятны. Об этом говорят экспериментальные и клинические данные, указывающие на возникновение резких функциональных нарушений в центральной нервной системе, а также морфологических изменений в мозге плодов, перенесших кислородное голодание.

Особое значение приобретает работа Б. Н. Клосовского, Е. Н. Космарской (1969). Авторы, анализируя изменения в головном мозге при разных формах асфиксии, перенесенной в прошлом, подчеркивают важность состояния нервных клеток в момент влияния кислородного голодания. Они считают, что если асфиксия действует на нервные клетки, которые до этого развивались нормально, то отрицательные последствия ее будут менее выражены, чем в тех случаях, когда развитие нервной системы уже отклонялось от нормы в результате влияния других патогенных факторов.

В начале главы было показано, что наиболее частой причиной недонашивания является инфекция. Из литературы известно, что такие инфекции, как цитомегалия, токсоплазмоз, очень часто приводят к поражению мозга, которое может проявиться не столько при рождении

ребенка, сколько в период его последующего развития. Имеются сообщения о задержке психомоторного развития детей, матери которых во время беременности перенесли краснуху, грипп, гепатит, способные внутритробно вызывать энцефалиты, микроцефалию, гидроцефалию и другие поражения центральной нервной системы. Интересен факт, выявленный Н. И. Поповой (1973). Оказалось, что среди матерей, родивших детей с внутритробным менингоэнцефалитом, угрожающий выкидыш был у 21,5%.

Часто нарушения центральной нервной системы могут произойти при эндокринной патологии, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, печени и др., особенно если они появляются в первой половине беременности.

Заслуживают внимания сообщения о поражении органов зрения у детей, родившихся у женщин, перенесших угрожающее недонашивание. Так, Niebróј, Kubicka (1968) нашли пороки рефракции зрения и косоглазие у 35% обследованных детей, тогда как в контрольной группе они выявлены у 8%. При этом половина детей родилась у женщин, перенесших кровотечение в первые 6 нед беременности. В 1975 г., сообщая результаты 6-летнего наблюдения за детьми, Niebróј с соавт. отмечают офтальмологические нарушения уже у 60% из них. При этом они подчеркивают, что все дети родились недоношенными. Lomišková (1975), докладывая о ретинопатии у недоношенных, подчеркивает, что 84% детей имели массу тела менее 1500 г и 90% родились на 26—31-й нед беременности.

Высокий процент миопии среди детей, родившихся с низкой массой, обнаружили Lubchenko с соавт. (1972), Eпocksson (1975). В 10 раз чаще у недоношенных детей, чем у переношенных, наблюдал косоглазие Л. В. Василенко (1976). Косоглазие и спонтанный нистагм часто выявлял у детей, родившихся с гипотрофией, Б. В. Лебедев (1960).

Приведенные здесь сведения показывают, что как само угрожающее прерывание беременности, так и особенно те причины, которые вызвали его, могут привести к тяжелым нарушениям нервной и психической деятельности, проявляющейся при дальнейшем развитии ребенка. Особенно часто это наблюдается при рождении детей с малой массой тела. Вместе с тем частота рождения таких детей при угрожающем аборте, сопро-

вождающемся кровотечением, увеличивается в несколько раз.

Таким образом, в этой главе показано, что после перенесенного женщиной при беременности угрожающего аборта нередко в дальнейшем наблюдаются нарушения в состоянии и развитии плодов и новорожденных. Особенно часто это обнаруживается тогда, когда угрожающий аборт наступает в ранние сроки беременности и сопровождается кровотечением. В этих случаях увеличивается частота асфиксии новорожденных, повышается мертворождаемость, перинатальная смертность; наблюдается рождение детей с врожденными пороками развития; в последующем повышается заболеваемость новорожденных, у некоторых из детей выявляется отставание в физическом и психическом развитии. Все эти изменения в состоянии плодов и новорожденных чаще появляются в тех случаях, когда беременность осложняется дополнительной патологией.

Можно предположить, что нарушения маточно-плацентарного кровообращения, наступающие в результате кровотечения при беременности и приводящие к гипоксии плода и гемодинамическим расстройствам в его организме, делают плод более чувствительным к дополнительным нагрузкам, возникающим в процессе беременности и родов. При угрожающем аборте, протекающем без кровотечения, также в ряде случаев могут наступить нарушения в состоянии и развитии плодов и новорожденных.

В связи с этим особую важность приобретают поиски средств, повышающих способность плода восстанавливать свое состояние в ходе дальнейшего внутриутробного развития. Этому вопросу и будут посвящены следующие главы нашей книги.

**СТИМУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ РЕПАРАЦИИ У ПЛОДА  
ВО ВРЕМЯ ЕГО ВНУТРИУТРОБНОЙ ЖИЗНИ  
ПОСЛЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ  
НА РАННИХ ЭТАПАХ ЭМБРИОГЕНЕЗА  
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ**

**Возможность самопроизвольных восстановительных  
процессов во время внутриутробной жизни плода  
и их стимуляция после патологических воздействий  
в начале беременности**

За время длительного внутриутробного существования плод может подвергаться разнообразным патогенным воздействиям, оказываемым на мать внешней или внутренней средой. Поэтому решение вопроса о возможности восстановления состояния плода после его повреждения и о методах стимуляции этого процесса имеет первостепенное значение. Вместе с тем имеющиеся в литературе сведения, относящиеся к этой проблеме, весьма скудны и касаются в основном репарации плода после повреждения его рентгеновскими лучами. П. Г. Светлов и Г. Ф. Корсакова (1960) считают, что в этих случаях обратному развитию могут частично подвергаться не только общие, но и локальные аномалии зародыша. На исчезновение части аномалий развития нервной системы и глаз у зародышей облученных кроликов в процессе дальнейшего внутриутробного их развития еще в 1957 г. указывали Hicks с соавт.

Поэтапное изучение зародышей на 11—14-е сутки после рентгеновского облучения мышей (доза 240—750 Р) показало, что наряду с высокой чувствительностью центральной нервной системы эмбрионов к рентгеновским лучам выявляется ее способность к репарации. Так, если при исследовании спинного мозга через 1 сут после воздействия обнаруживается значительный распад части клеток, то через 2 или 4 сут в большинстве случаев продукты распада рассасываются, живые клетки своевременно дифференцируются и спинной мозг имеет

структуру, соответствующую возрасту (Оленев Ю. М. и Пушницина А. Д., 1952). После облучения крыс на 10-й день беременности (130 Р) число аномальных плодов, выявленное на 3-й день (75,5%), к 5-му дню уменьшается вдвое (38,9%), а число клеток центральной нервной системы с митозами после резкого их снижения через 1 сут в дальнейшем увеличивается (Вальштрем Е. А., 1960, 1961). Усиление митотической активности клеток центральной нервной системы зародыша и появление многочисленных центров размножения наряду с тяжелыми поражениями центральной нервной системы после облучения крыс на 10-й день беременности наблюдала А. А. Манина (1962). Вместе с тем выявлена зависимость степени и темпа восстановления повреждений зародыша от тяжести воздействия (дозы облучения). Так, если после облучения рентгеновскими лучами самок в дозе 130 Р на 10-й день беременности анатомические аномалии (недоразвитие мозга, глаз, висцеральных дуг) могут репарироваться, то при увеличении дозы до 240 Р и облучении в тот же срок беременности репаративные явления при наружном осмотре выявить не удастся (Вальштрем Е. А., 1960). Значение дозы, использованной для лучевого повреждения, подчеркивает А. А. Манина (1960): поражения мозга, вызванные дозой до 100 Р, компенсируются в первые 3 дня после облучения, при 200 Р — в течение 10—15 дней, при 300 и 400 Р компенсации состояния мозга не наступает.

Все эти работы касались восстановления морфологических повреждений плода, возникших после рентгеновского облучения беременных самок. Несомненный интерес представляет разрешение вопроса, связанного с восстановлением функциональных нарушений внутриутробного развития. В работах, проведенных в лаборатории патофизиологии, ИАГ АМН СССР, руководимой проф. Н. Л. Гармашевой, была показана возможность восстановления функций дыхательных центров и безусловно-рефлекторной деятельности плодов после угнетения их, вызванного облучением крысы рентгеновыми лучами в дозе 200 Р на 11-й день беременности (Калинина Н. А., 1963).

Позже Е. В. Коган (1969) показал, что после общего облучения крыс в дозе 25 Р на 10-й день беременности через 3 дня обнаруживалось повреждение аллонтадального зачатка плаценты. Изменялось функциональное со-



стояние эмбрионов, продолжительность жизни которых в условиях острой гипоксии была меньше, чем у контрольных. Однако в последующем эти нарушения полностью исчезали — наступала сначала репарация плаценты, а затем зародышей.

Большие компенсаторные возможности центральной нервной системы зародышей после облучения рентгеновскими лучами самок крыс на 10-й день беременности были выявлены при сопоставлении данных морфологической структуры мозга с условнорефлекторной деятельностью крысят, родившихся у облученных крыс (Светлов П. Г. и др., 1960).

Помимо исследований, посвященных изучению процессов восстановления зародыша, поврежденного рентгеновскими лучами, имеются немногочисленные сообщения о репарации плода после других воздействий на беременное животное. Так, на репарационные возможности плода указывает И. М. Лебедева (1959), которая показала «выздоровление» плодов после острой кровопотери во вторую половину беременности. В исследовании, проведенном позже (1971, 1973), автор обнаружила процессы внутриутробной репарации после острой массивной кровопотери у самок крыс в период до имплантации (на 2-й день беременности). Оказалось, что неблагоприятное влияние постгеморрагической анемии матери на эмбриогенез проявляется до 13-го дня беременности. В этот срок нарастание массы плодов и накопление гемоглобина в тканях отстает по сравнению с показателями у здоровых животных; снижается устойчивость плодов к кислородному голоданию. Однако к 17-му дню развития отчетливо выявляется процесс внутриутробной репарации: масса плодов, синтез гемоглобина и устойчивость плодов к экспериментальной аноксии приближаются к показателям контрольной группы. На большие возможности приспособительных реакций у плодов кроликов в конце развития, несмотря на резкое повреждение их во время лихорадки самки на 4-й день беременности, указывает Т. П. Баккал (1964).

Как видно из приведенных данных литературы, проблема нормализации плодов млекопитающих в ходе внутриутробного развития после тех или иных его нарушений изучена недостаточно. Еще меньше данных о стимуляции процессов восстановления нарушенного состояния плода.

Н. Г. Кошелева и Н. А. Трипольская (1964) изучили процессы репарации зародыша и плода крыс во время внутриутробной жизни и их стимуляцию после патологических воздействий в начале беременности (в первый критический период развития плода).

В качестве патогенного воздействия на плод было избрано охлаждение, которое, по нашим данным и сведениям литературы, при проведении его в ранние сроки беременности у крыс приводит к значительному нарушению эмбриогенеза. Однако если охлаждение в период плацентации часто вызывает внутриутробную гибель плодов, то гипотермия крыс в период до имплантации задерживает процесс имплантации яйцеклетки в слизистую матки, удлиняет беременность; внутриутробная же гибель при воздействии в этот срок значительно меньше, чем в период плацентации. Учитывая эти данные, было решено для выяснения возможностей самопроизвольной репарации зародыша использовать именно охлаждение крыс в период, предшествующий имплантации. Кроме того, постановка опыта в такой ранний срок давала возможность проследить весь период внутриутробного развития. Помимо этого, гипотермия является такой формой патологии, которая может быть дозирована. Охлаждение крыс вызывалось подкожным введением амиазина в дозе 5,5 мг/кг и физическим охлаждением на 4-й день беременности (имплантация зародыша у крыс происходит на 6—7-й день). Ректальная температура снижалась до 20—21°C и поддерживалась на этом уровне 3 ч, затем животные делились на две группы: в первой восстановление температуры тела проходило в условиях комнатной температуры и продолжалось около суток и более, в другой группе крыс этому процессу активно содействовали, согревая охлажденных самок в термостате при 32—33°C, в результате чего ректальная температура у них возвращалась к исходному уровню через 3—5 ч. Для оценки состояния плодов на 7, 8 и 11-й дни беременности изучались серии гистологических срезов плодовместилищ, на 14-й и 17-й день определялось состояние плодов прижизненно при помощи препаровального микроскопа. Функциональное состояние плодов определялось по их реакции на кислородное голодание в условиях, полностью исключающих возможность внешнего дыхания, с использованием метода актографии плодов в последние 3 дня развития (на 20, 21

и 22-й дни). Велось наблюдение за течением родов и состоянием новорожденных.

Такой комплекс исследований давал возможность наблюдать развитие плода, начиная с самого раннего периода и кончая его последними днями, и выяснить, возможна ли нормализация состояния плода после охлаждения беременного животного и способствует ли этому процессу искусственное согревание охлажденных животных.

В результате исследования выяснилось, что через 3 дня после охлаждения — на 7-й день беременности, т. е. тогда, когда у контрольных животных плодное яйцо уже имплантировано в слизистую матки, у подопытных крыс оно все еще находится свободно в полости матки и отстает в развитии на 2 сут. На 8-й день уже начинаются процессы репарации плода: резкое отставание зародышей наблюдается менее чем у 40% животных, на 11-й день оно имеется лишь у 15,75%, а на 14-й день уже у 20—25% животных появляются нормально развитые плоды. На 20—22-й день беременности масса плодов у подопытных крыс меньше, чем у контрольных. Изучение функционального состояния плодов подопытных самок, охлажденных на 4-й день беременности, показало, что оно отличается от данных контрольной группы. Так, в условиях полного кислородного голодания продолжительность дыхания и продолжительность жизни у них в конце развития меньше, чем у плодов интактных животных.

Процессы репарации плодов, обнаруженные при морфологическом исследовании, прослеживаются и при изучении их функционального состояния. Так, в конце развития с каждым днем уменьшается количество плодов, отставших по физиологическим признакам: на 20-й день развития их было 38%, на 22-й всего 13%.

Таким образом, процессы репарации зародышей и плодов, начавшись уже на 8-й день развития, в последующем усиливаются. Однако у них часто оказывается пониженной жизнеспособность. Новорожденные, родившиеся у самок, перенесших охлаждение в период до имплантации, в 82,7% погибают в первую неделю жизни.

Искусственное согревание животных ускоряет процессы восстановления состояния плода: на 7-й день развития у этих животных уже половина зародышей имплантирована, хотя они отстают в развитии, на 11-й день

половина плодов развита нормально, а на 14-й и 17-й дни большинство плодов соответствует норме. Масса плодов в конце развития такая же, как у контрольных животных. Также уменьшается число плодов, отставших по физиологическим признакам, с 31% на 20-й день до 11% на 22-й день развития. Родившиеся крысята оказываются более жизнеспособными и погибают в первую неделю жизни в 2 раза реже (37%), чем те, которые родились у охлажденных и несогретых крыс. Полученные данные дали возможность построить схематическую кривую, на которой показана способность зародышей к частичному восстановлению своего состояния после охлаждения в период до имплантации (на 4-й день беременности) и возможность ускорения этого процесса под влиянием согревания охлажденных животных (рис. 7).

Репарация плода и плаценты прослежена также в условиях анатомо-функциональной неполноценности плаценты, вызванной недостаточным кровоснабжением матки и материнской части плаценты у кроликов и крыс за счет перевязки от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{2}{3}$  преплацентарного сосудистого пучка в начале периода формирования плаценты — 8-й и 9-й дни беременности (Овчинникова Г. А., Пигина Т. В., 1975). Несмотря на резкое нарушение маточно-плацентарного кровообращения в период начала плацентации, к концу внутриутробного развития плаценты по внешнему виду и размерам не отличались от контрольных, состояние плодов нормализовалось и масса плодов приближалась к контрольным. Процессам репарации плода можно способствовать при повреждении зародыша в более поздний период — период плацентации (Кошелева Н. Г., 1959, 1960; Трипольская Н. А., 1967). Так, охлаждение в этот срок беременности приводит к гибели плодов почти в  $\frac{2}{3}$  случаев, наблюдается задержка развития и васкуляризации плаценты. Если же животные после охлаждения согреваются, то повреждения плодов и плацент не происходит, беременность во всех случаях сохраняется, плоды не погибают. Роды протекают без особенностей, новорожденные не отличаются от контрольных.

Таким образом, данные исследования показывают, что повреждение зародыша в ранние сроки развития и нарушение имплантации и плацентации может привести к постепенному ухудшению условий жизни растущего

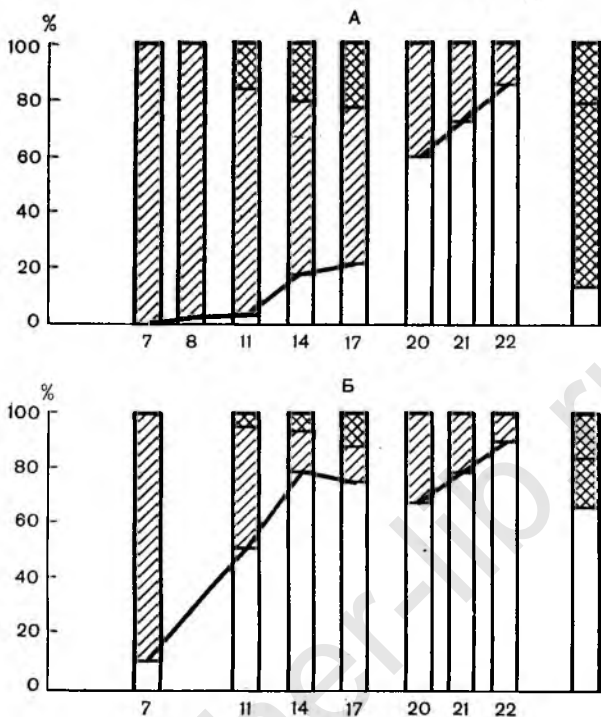


Рис. 7. Процентное соотношение числа плодов нормальных (незаштрихованная часть столбика), отставших в развитии (косая штриховка), и мертвых (штриховка сеткой) после охлаждения крыс на 4-й день беременности и восстановления температуры тела в разных условиях при исследовании плодов в различные дни беременности (цифры под столбиками).

А — охлаждение; Б — охлаждение с последующим согреванием. Последний столбик — гибель крысят в 1-ю неделю жизни, верхняя часть штриховки (отделенная чертой) — гибель крысят в контроле.

плода. Неполюценный плод может оказаться неспособным к самостоятельной внеутробной жизни. Вместе с тем показана и другая возможность — зародыш с задержанным развитием на ранней стадии в дальнейшем восстанавливает свое состояние. Важным является осуществимость активного воздействия на процесс репарации плода путем улучшения состояния матери — в данном случае согревание животного после охлаждения.

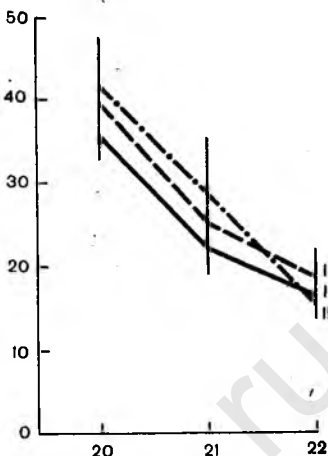
Анализируя возможные пути репарации плода, Н. Л. Гармашева (1967) пишет, что она может обеспечиваться как восстановлением нарушенного состояния плаценты, так и функциональной компенсацией плацентарного кровообращения матерью и плодом, несмотря на его изменения. Первое положение иллюстрируется исследованиями Н. Г. Кошелевой и Н. А. Трипольской. Так, если масса плодов и плацент, извлеченных на 20—22-й день беременности у крыс, охлажденных в период до имплантации, меньше, чем у контрольных, то после согревания охлажденных самок эти показатели приближаются к контрольным. Вместе с тем соотношение массы плацент и плодов во всех группах остается почти неизменным (рис. 8).

Соответствие изменений в зародышах или плодах и в плацентах подтверждается и морфологическими данными. На ранних стадиях развития имеется соответствие между степенью отставания зародыша и децидуальной реакцией эндометрия, а в более поздние сроки беременности недоразвитие плодов сопровождается недоразвитием плацент. Если же зародыши нормальны, то их плаценты соответствуют контрольным.

Возможность функциональной компенсации плацентарного кровообращения зависит в значительной степени от состояния материнского организма. Как показывают исследования, посвященные «холодовой болезни» (Дмитриева Н. А., 1962), и как устанавливает специально проведенное изучение этого процесса в период беременности, мобилизация теплорегуляторных механизмов оказывается для организма процессом, требующим огромного напряжения, и многие последствия «холодовой болезни» возникают именно в это время. По данным Н. А. Трипольской (1967), повреждение зародыша и плода можно выявить, лишь начиная со времени самопроизвольного восстановления температуры у беременного животного, перенесшего охлаждение. Изучение состояния плодов в динамике в ближайшие часы суток после охлаждения крыс на 12-й день беременности показало, что в момент глубокой гипотермии ни плоды, ни плаценты не отличаются от контрольных. Однако в процессе самостоятельного восстановления температуры тела наступают тяжелые расстройства материнского плацентарного кровообращения с кровоизлияниями в желточную полость и заполнением фетальной час-

Рис. 8. Соотношение массы плацент и плодов с 20-го по 22-й день развития после охлаждения крыс на 4-й день беременности.

По оси ординат — процент массы плаценты от массы плода; по оси абсцисс — дни беременности; 1 — контрольные данные; 2 — показатели после охлаждения; 3 — показатели после охлаждения и последующего согревания животных.



ти плаценты материнской кровью, что и приводит в последующем к гибели плодов. По-видимому, мобилизация разнообразных процессов, вследствие которых температура тела должна повыситься на  $16^{\circ}\text{C}$  и более и достигнуть нормы, вызывает ухудшение маточного кровообращения и других функций матки, вторично нарушается состояние зародыша и плаценты, что неблагоприятно отражается на дальнейшем эмбриогенезе. Однако, если охлажденное животное согревается и тем самым облегчаются или устраняются усилия животных, направленные на самостоятельное восстановление температуры тела, связанные с изменением процессов обмена веществ, нейрогуморальных и других, то вредные последствия гипотермии для плодов предотвращаются почти полностью — повреждений плодов и плацент не наблюдается. Новорожденные не отличаются от контрольных.

Таким образом прослежены процессы восстановления состояния зародыша, нарушенного при охлаждении беременной крысы в доимплантационном периоде.

Возможность репарации поврежденного плода важна потому, что любые лечебные мероприятия могут быть успешными лишь в том случае, если они обеспечивают наиболее благоприятное протекание нормальных физиологических процессов, в данном случае нормализацию состояния плода после его нарушения в раннем периоде

развития. При этом отчетливо устанавливаются следующие факты. Во-первых, даже в относительно мало благоприятных условиях, создающихся после перенесенного материнским организмом острого патологического процесса, плод после известного периода выраженного нарушения эмбриогенеза постепенно восстанавливает свое состояние и иногда рождается внешне нормальное потомство.

Во-вторых, наблюдается отчетливое улучшение процесса нормализации состояния плода при специальных воздействиях, в частности при согревании охлажденных животных.

И, наконец, в-третьих, иногда потомство, почти не отличающееся от контрольных новорожденных не только по виду, но и по физиологическим данным, в дальнейшем оказывается неполноценным. Смертность новорожденных резко повышается. Это мы наблюдали на примере охлаждения животных в ранние сроки беременности. Все эти данные подтверждают предположение о так называемых скрытых нарушениях эмбриогенеза.

### **Возможность медикаментозной стимуляции процессов репарации**

#### **Влияние сигетина на течение беременности и родов, на состояние и развитие потомства**

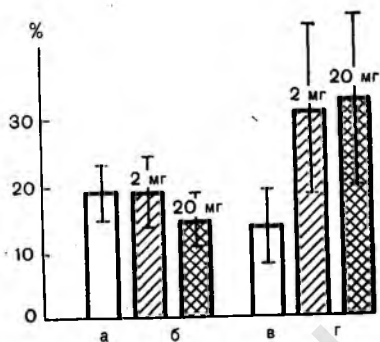
Убедившись в том, что плод, поврежденный в процессе внутриутробного развития, при благоприятных обстоятельствах восстанавливает свое состояние и что этому можно способствовать, необходимо было найти средства неспецифической медикаментозной стимуляции. Наиболее подходящим для этой цели оказался сигетин, подробная характеристика которого дана в 1 главе.

Несмотря на то, что в ранние сроки беременности сравнительно редко требуется срочное вмешательство и, возможно, «ударное» действие препарата при внутреннем введении не имеет таких преимуществ, как в родах, когда акушер должен оказывать срочную помощь, некоторые свойства сигетина заставили предположить, что он может быть полезен и в ранние сроки беременности. Водный раствор сигетина расширяет сосуды матки и усиливает их флюктуацию, быстро дейст-



Рис. 9. Гибель новорожденных в 1-ю неделю жизни после введения сигетина в различных дозах в период до имплантации (3-й, 4-й, 5-й дни беременности) и во время имплантации (6-й и 7-й дни).

а, в — контроль; б — введение сигетина до имплантации; г — введение сигетина во время имплантации.



вует при подкожном введении и тем более при внутривенном. Это может привести к нормализации естественных регуляторных механизмов вследствие их даже кратковременной стимуляции. Сигетин довольно быстро выводится, не кумулируясь в организме, и, следовательно, не вызывает длительного последствия и перестройки эндокринной системы на новый уровень, что бывает при применении натуральных эстрогенов.

Было установлено, что сигетин действует на сосуды матки так же, как натуральные эстрогены, и лишен побочного действия, поэтому препарат применялся вначале в ранние сроки беременности в эксперименте. Однако никакие рекомендации использовать изучаемый препарат в этот срок беременности не могут быть обоснованы, если не проверено тератогенное и другое повреждающее плод действие препарата на здоровых беременных животных. В связи с этим было проведено комплексное исследование на животных двух видов: крысах линии Вистар и кроликах породы шиншилла (Кошелева Н. Г., Трипольская Н. А., Щербаченко Г. А., 1966, 1967). Препарат вводился подкожно и внутривенно. Применялись различные дозы, близкие к используемым в клинике и чрезмерно большие (1; 2; 5; 20 мг в день). Оказалось, что сигетин, введенный 2 или 3 раза даже в чрезмерно больших дозах, безвреден, если инъекции производятся до имплантации или после ее завершения. Процесс имплантации не нарушается. Сравнение количества желтых тел в яичниках и зародышей в рогах матки на 13-й день беременности показывает, что blastocysts имплантируются у животных, получавших си-

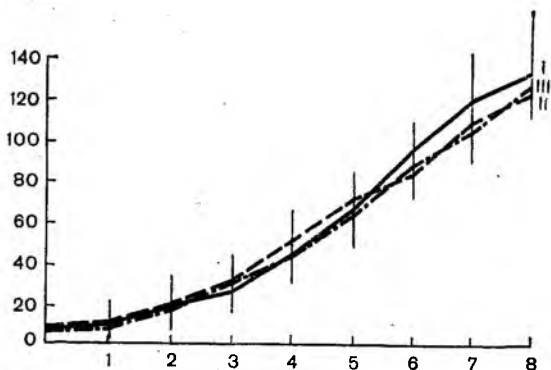
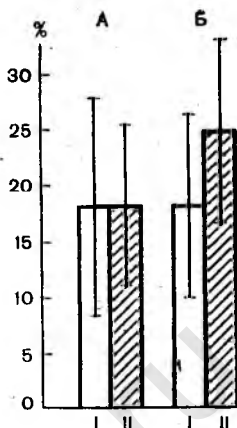


Рис. 10. Прибавление массы тела у крысят после внутривенного введения сигетина самкам в период до имплантации.

По оси ординат — масса тела в граммах; по оси абсцисс — возраст в неделях; I — введение изотонического раствора хлорида натрия; II — введение сигетина в дозе 2 мг; III — введение сигетина в дозе 20 мг.

гетин, в таком же количестве, как и у контрольных. Процент имплантации у тех и других животных был одинаков (92 и 92,5). Морфологическое состояние плодов и плацент, изученное в динамике на 13-й и 17-й дни развития у крыс, не обнаруживает отличий от контрольных. Количество околоплодных вод также нормально. Изучение чувствительности плодов к кислородному голоданию в конце беременности не выявило нарушений. Масса плодов и плацент соответствовала норме. После внутривенного введения сигетина в дозах 2 или 20 мг до имплантации отклонений в течение родов не выявлено. Гибель новорожденных в первую неделю жизни не превышала показателей контрольной группы (рис. 9). Прибавление массы крысят в течение 2 мес жизни происходило так же, как у новорожденных, родившихся у самок контрольной группы (рис. 10). Неблагоприятное действие сигетина обнаруживается при применении его в период имплантации. Как трехкратное подкожное введение сигетина в дозе 2 мг в период до и во время имплантации, так и двукратные внутривенные инъекции препарата в дозах 2 или 20 мг приводят к изменению реакции почти доношенных плодов на кислородное голодание. Это проявляется в запаздывании первого вдоха и ускорении гибели плодов в условиях асфиксии. После подкожного введения препарата до и во время

Рис. 11. Соотношение массы плацент и плодов на 21-й день развития после подкожного введения сигетина крысам в дозе 2 мг до имплантации и в период имплантации. По оси ординат — процент массы плаценты от массы плода; I — инъекции изотонического раствора хлорида натрия; II — инъекции сигетина; А — на 3-й и 5-й дни беременности; Б — на 2-й, 4-й и 6-й дни беременности.



имплантации наблюдается уменьшение массы плодов в конце беременности, что нарушает нормальное соотношение массы плодов и плацент (рис. 11). Кроме того, у новорожденных понижается сопротивляемость к внешним влияниям. Несмотря на нормальное течение родов, смертность их в первую неделю жизни больше, чем в контрольной группе или среди крысят, родившихся у самок, получавших сигетин, до имплантации. (см. рис. 9). Повышена смертность крысят и в течение последующих 2 мес жизни.

Нарушение процесса имплантации после введения сигетина, видимо, объясняется тем, что он, являясь антиэстрогеном (Кишш Ч., 1975; Богдань Ш., 1977; Бехтерева Э. С., 1977), вмешивается в этот процесс и изменяет нормальное соотношение прогестерона и эстрогенов, необходимое для правильного протекания этого процесса. Вместе с тем интересно отметить, что даже длительное введение препарата вплоть до конца беременности не вызывает отрицательного влияния на эмбриогенез, если инъекции сигетина начинаются после имплантации. Внутривенное введение сигетина крысам и кроликам в период плацентации (крысам по 1 мг на 9, 11 и 13 дни, а кроликам по 5 мг на 11, 13, 15 и 17 дни) не нарушает нормальное течение эмбриогенеза. Масса плодов и плацент, длина плодов и количество околоплодных вод были такими же, как в контроле (Щербаченко Г. А., 1967).

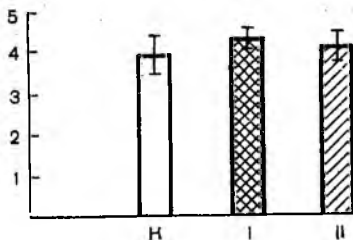
Некоторое изменение состояния зародышей кролика было отмечено при введении сигетина в большой до-

зе (40 мг) в начале плацентации (с 8-го по 11-й день беременности). Через сутки после последней инъекции сигетина, так же как и после введения фолликулина (2,5 мкг), отмечалось уменьшение сухой массы концепта (зародыш с амниотической и желточной оболочками и водами) и его гидратация — увеличение сырой массы (Garmasheva et al., 1971). Гидратация концепта связана, видимо, с активной гиперемией матки и увеличением проницаемости плацентарной мембраны, что является результатом действия и того, и другого препарата. Однако эти изменения после введения сигетина были проходящими. Их не обнаруживали в конце беременности даже в тех опытах, в которых сигетин животные получали в течение всей беременности, начиная с постимплантационного периода. Функциональное состояние плодов в конце беременности, масса новорожденных и их дальнейшее развитие, прослеженное до полового созревания, были такими же, как в контроле. Отсутствие в конце беременности тех изменений, которые наблюдались в концепте сразу после окончания инъекций, может быть связано либо с кратковременностью действия сигетина, либо с выявленными в ряде исследований большими репарационными возможностями плодов в процессе внутриутробного развития.

Изучение отдаленных последствий применения сигетина (Кошелева М. Г., 1970) показало, что потомство, родившееся у самок (крысы и кролики), получавших препарат в период плацентации, сохраняет нормальную способность к зачатию и донашиванию плодов. У этих животных (самки и самцы) после спаривания с контрольными потомство было нормальным как по морфологическим данным (рис. 12), так и по функциональным способностям.

Сигетин не влияет неблагоприятно на развитие гипоталамических половых центров плода, критический период развития которых у крыс приходится на ранний постнатальный период. Ежедневное подкожное введение сигетина крысятам со 2-го по 10-й день жизни в дозах 0,2 мг или 2 мг в день не оказывает патогенного влияния на репродуктивную функцию животных. У подопытных самок не изменяется характер половых циклов. При спаривании подопытных самцов и самок частота наступления беременностей и численность пометов не отличаются от таковых у контрольных животных. Не из-

Рис. 12. Масса тела новорожденных крысят в контрольной группе (К), в группе самок, получающих сигетин в дозе 2 мг в течение 3 дней после перегревания до ректальной температуры 41° С и больше в период плацентации (первое поколение — I) и масса тела крысят второго поколения, родившихся у самок и самцов первого поколения (II).



меняется также и половое поведение подопытных самцов в присутствии самок (Гармашева Н. Л., 1977; Антонов В. В., 1977).

Таким образом, сигетин не оказывает существенного повреждающего влияния на развитие плода, за исключением периода имплантации, во время которого вряд ли может потребоваться лечение женщин сигетином. Кроме того, неблагоприятное его влияние в период плацентации наблюдается лишь при применении чрезмерно больших доз, во много раз превышающих терапевтические, применяемые в клинике.

К числу неблагоприятных действий большой дозы сигетина (12 мг крысе), как показал Т. Циммерманн (1975), можно отнести также некоторое изменение лактации. Препарат вводился крысам во второй половине беременности — с 16-го по 19-й день. Он не оказывал отрицательного влияния на внутриутробное развитие плодов и на их способность к дальнейшему развитию. В первые 2 нед жизни новорожденные отставали в развитии, если они вскармливались самками, их родившими. При их вскармливании контрольными животными отставания в массе не было. Новорожденные от контрольных самок также отставали в развитии при вскармливании самками, получавшими сигетин. Можно полагать, что сигетин, введенный во второй половине беременности, как гипофизарный ингибитор (Дильман В. М., 1959) приводит к некоторому нарушению гормональной регуляции развития молочных желез. Патогенез этих изменений требует дальнейших исследований. Нужно отметить, что сигетин в этих опытах вводился животным в дозе, которая при пересчете на 1 кг массы превышала в 100 раз дозу, применяемую в клинике при двукратном ее введении, и изменения были нерезкими. Специальное

клиническое исследование о влиянии сигетина на лактацию еще не закончено. Однако, несмотря на широкое применение сигетина в клинике для лечения асфиксии плода в родах, до сих пор нет сообщений об отрицательном влиянии препарата на лактацию.

Опыты, проведенные на кормящих мышах-самках, показали, что сигетин не угнетает выделения лактогенного гормона. Развитие мышат, вскармливаемых подопытными самками, не изменялось (Гречишкин Л. Л., 1971). Следовательно, обнаруженное в эксперименте незначительное неблагоприятное влияние сигетина на лактацию не может служить противопоказанием к использованию препарата во второй половине беременности.

#### **Применение сигетина с целью улучшения функции плаценты после экспериментальных нарушений ранних этапов эмбриогенеза**

В настоящее время многочисленными клиническими наблюдениями и экспериментальными исследованиями показано, что в основе патогенеза нарушений развития внутриутробного плода при самых различных патогенных влияниях на материнский организм лежит нарушение маточно-плацентарного кровообращения. Казалось бы, в ранние сроки беременности интенсивное кровообращение в матке с избытком может удовлетворить потребности маленького зародыша в кислороде и питательных веществах. Однако некоторые экспериментальные данные показывают, что сложные процессы формирования новых связей между матерью и зародышем в период плацентации требуют оптимальных условий кровотока в матке. Нарушение равномерного кровотока в матке или ослабление его, возникающее даже в течение короткого времени в период плацентации, чрезвычайно опасно, так как может обусловить неполноценное развитие элементов молодой плаценты и ее сосудистой сети.

Возникающие при этом неблагоприятные условия питания и кислородного снабжения эмбриона могут привести его к аномальному развитию или гибели.

Для быстрой нормализации плацентарного кровотока необходимо применить средство, которое могло бы вызвать быструю артериальную гиперемию матки, увеличить объемную скорость кровотока и усилить кисло-

родное снабжение плода. Для этой цели нами был применен сигетин.

Прежде всего лечебный эффект сигетина был проверен в условиях экспериментальной патологии. Чтобы исключить какую-либо видовую специфичность реакции на сигетин и специфическое влияние препарата при каком-то определенном патологическом процессе, было проведено исследование на двух видах животных при двух формах экспериментальной патологии с различным механизмом и природой действия патогенных факторов, а именно: при дозированном перегревании крыс до температуры тела  $41^{\circ}\text{C}$  и выше и при острой кровопотере (30% общей массы крови) у кроликов (Кошелева Н. Г., Трипольская Н. А., Щербаченко Г. А., 1967). Несмотря на то что эти воздействия значительно отличаются друг от друга, во всех случаях у беременного животного в качестве защитной реакции наступает перераспределение крови, в результате которого происходит уменьшение кровоснабжения матки и нарушение маточно-плацентарного кровообращения. И кровопотеря, и перегревание достаточно изучены в эксперименте и имеют значение в патогенезе акушерской патологии у женщин.

Опыты ставились в критический период развития плода — в период плацентации. Перегревание крыс производилось в термостате на 11-й или 12-й день беременности, когда у них выявляется наибольшая чувствительность эмбриогенеза к патогенным воздействиям (Светлов П. Г., Корсаков Г. Ф., 1962, и др.).

Перегревание крыс в период плацентации до ректальной температуры  $41^{\circ}\text{C}$  и выше приводит к значительному нарушению эмбриогенеза: увеличивается внутриутробная гибель плодов, наблюдается отставание плодов в развитии, повышается чувствительность плодов к кислородному голоданию. Введение сигетина в дозе 1 или 2 мг в течение 3 дней, начиная со следующего дня после перегревания, приводит к снижению внутриутробной гибели плодов более чем в 2 раза, уменьшается отставание плодов в развитии, масса плодов приближается к контрольным (табл. 7, рис. 13).

По-видимому, при перегревании крыс, так же как и при их охлаждении, нарушения наступают сначала в плаценте. П. Г. Светлов и Г. Ф. Корсакова (1954), перегревая беременных крыс на 11-й или 12-й день беременности, находили выраженные изменения в плаценте:

недоразвитие плаценты, застой материнской крови, недостаточная васкуляризация плодовой части плаценты. Площадь соприкосновения фетальной и материнской крови в лабиринтах плацент была в несколько раз меньше, чем в плацентах интактных животных. А это, по мнению авторов, приводило к гипоксии плодов, которая и являлась главной причиной их гибели или аномалий развития. Вместе с тем обращала на себя внимание большая устойчивость эмбрионов и плодов к температурным воздействиям. Так, плоды крыс, вынутые из организма матери и перегретые в термостате при температуре 42—43°C в течение 60—90 мин, оказывались неповрежденными.

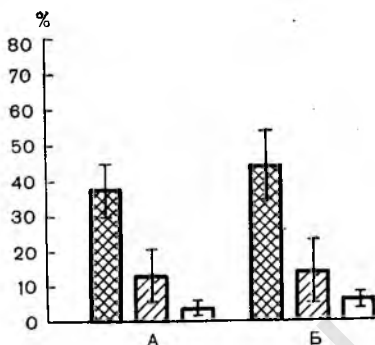
Большая устойчивость эмбрионов и плодов в критические периоды развития при перегревании или охлаждении беременных крыс была показана Н. Г. Кошелевой (1958—1970), Н. А. Трипольской (1960, 1967). Отрицательное влияние перегрева на эмбриогенез начинало сказываться только тогда, когда температура тела крыс повышалась до 41°C и выше, а патогенное влияние охлаждения проявлялось лишь при снижении ректальной температуры животного более чем на 13—14°C. Высокая стойкость внутриутробных плодов к температурным факторам показана и другими авторами.

В связи со сказанным повреждающее действие перегрева, видимо, объяснялось тем, что до определенного уровня материнский организм справлялся с изменениями терморегуляции без вовлечения в этот процесс маточно-плацентарного кровообращения. Однако когда изменения, происходящие в материнском организме, начинали сказываться на маточно-плацентарном кровообращении и приводили к его нарушению, то как следствие этого возникало повреждение плода. Поэтому наши лечебные мероприятия должны были быть направлены на регуляцию маточно-плацентарного кровообращения. Для этой цели подходящим явился сигетин, что и подтвердили исследования Н. А. Трипольской. Так, исследуя плаценту на 17-й день (после перегрева на 11-й или 12-й день беременности), автор обнаружила выраженные в ней нарушения: недоразвитие лабиринтных отделов, в которых происходит обмен веществ между кровью матери и плода, некротические изменения участков лабиринта, разрушение мезенхимной ткани и почти полное отсутствие фетальной васкуляризации. После применения сиге-



Рис. 13. Внутриутробная гибель плодов после перегревания крыс (А) или кровопотери у кроликов (Б) в период плацентации.

Заштрихованные в клетку столбики — после перегревания или кровопускания, заштрихованные косой линией — после перегревания или кровопускания и последующего введения сигетина, светлые — контрольная группа



тина в течение 3 дней вслед за перегреванием наблюдались разительные результаты — большинство плацент имело нормальное строение. Следствием этого было улучшение состояния плодов. Если после перегревания крыс нормально развитые плоды встречались только у

Таблица 7

Влияние сигетина, введенного в течение 3 дней крысам после перегревания в период плацентации, на состояние плодов в конце их развития

Характер воздействия	Процент плодов, погибших внутриутробно	Средняя масса плодов, г	Среднее время появления первого вдоха после перерезки пуповины, с
Перегревание до 41—42°C	37,4±3,47	3,4±0,06	28,1±1,61
Перегревание, сигетин по 1 мг Р	13±3,50 <0,001	3,6±0,04 <0,01	21,7±1,31 <0,01
Перегревание, сигетин по 2 мг Р	14,5±3,20 <0,001	3,6±0,03 <0,01	18±1,20 <0,001
Два дня сигетин по 5 мг, затем перегревание Р	41,6±5,4 >0,05	3,0±0,06 <0,01	37,7±3,30 <0,01
Контроль Р	3,8±1,18 <0,001	3,8±0,03 <0,001	23,7±1,21 <0,05

Примечание. Расчет Р произведен по отношению к данным первой графы (перегревание).

37% животных, то после введения сигетина с лечебной целью вслед за вмешательством число их увеличивалось вдвое (71,2%). Гистологическое строение плацент в этих случаях соответствовало строению плацент контрольных плодов этого же срока беременности.

Благоприятное влияние лечебных инъекций сигетина сказывалось и в конце беременности на функциональном состоянии плодов, которое определялось по их устойчивости к кислородному голоданию. Так, если перегревание в период плацентации приводит к запаздыванию первого вдоха после перевязки пуповины почти доношенных плодов в условиях полного кислородного голодания, то у плодов крыс, которые получали лечение сигетином после патогенного воздействия, первый вдох в условиях асфиксии наступал в то же время, что и у контрольных животных (см. табл. 7; рис. 14).

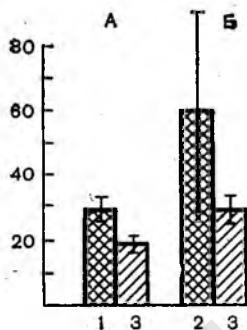
Следует обратить внимание на тот факт, что профилактическое введение сигетина не только не ослабляет повреждающего влияния перегревания на эмбриогенез, а даже усугубляет имеющиеся нарушения (см. табл. 7). Внутриутробная гибель плодов так же велика, как при перегревании. Отставание плодов в развитии и отрицательные реакции плодов на кислородное голодание более выражены, чем при перегревании. При этом важным является также то, что плаценты этих плодов имеют массу, почти в 2 раза меньшую, чем у контрольных животных.

Надо полагать, что отсутствие профилактического действия сигетина объясняется тем, что в тех случаях, когда маточно-плацентарный кровоток не изменен, воздействие на него, приводящее к его изменению, нежелательно, так как оно изменяет нормальное состояние органа. И хотя действие сигетина кратковременно, однако повторные изменения маточного кровотока перед перегреванием сделали его более уязвимым при последующем перегревании крыс. Поэтому, так же как и в родах в клинике, в ранние сроки беременности имеет смысл применять сигетин только с лечебной целью, когда, по видимому, уже есть нарушения маточно-плацентарного кровотока и функций формирующейся плаценты.

Лечебное действие сигетина после острой кровопотери у кроликов изучалось после кровопускания на 12-й день беременности, когда повреждающее влияние этого воздействия наиболее выражено (Кошелева Н. Г., Трипольская Н. А., Щербаченко Г. А., 1967). Удалялось 30%

Рис. 14. Среднее время появления первого вдоха у плодов после перевязки пуповины в условиях полного кислородного голодания в конце беременности.

По оси ординат — время в секундах; А — крысы; Б — кролики; 1 — перегревание крыс; 2 — кровопотеря у кроликов; 3 — перегревание или кровопотеря с последующим введением сигетина.



всей крови животных, исходя из того, что уже потеря 25% приводит к стойким гемодинамическим нарушениям (Петров И. Р., 1963). Извлечение крови производилось путем перерезки ушных артерий. После кровопускания гемоглобин снижался на 3,0—3,4 г%. При этом важно подчеркнуть, что максимальное снижение гемоглобина наблюдалось через 1—2 сут после вмешательства. Анемия у животных держалась долго, и гемоглобин иногда не возвращался к исходному уровню даже к концу беременности. Исследование плодов и плацент на 15-й день показало, что внутриутробно погибает почти каждый второй плод, размеры плодов и плацент меньше, чем в контрольной группе (табл. 8).

Таблица 8

Влияние сигетина, введенного в течение 3 дней кроликам после кровопотери в период плацентации, на состояние плодов и плацент

Характер воздействия	Размеры плацент, мм	Длина плодов, мм	Процент плодов, погибших внутриутробно
Кровопотеря	14,4±0,39×12±0,29	14,7±0,30	43,5±5,17
Кровопотеря; сигетин по 2 мг	18,8±0,37×16,3±0,39 P<0,001	15,4±0,17 P<0,05	13,5±4,46 P<0,001
Кровопотеря; сигетин по 10 мг	17,0±0,25×14,0±0,30 P<0,001	15,2±0,11 P<0,05	19,7±4,72 P<0,001
Контроль	19,0±0,19×14,6±0,20 P<0,001	15,4±0,14 P<0,05	6,4±1,89 P<0,001

Примечание. Расчет P произведен по отношению к данным первой графы (кровопотери).

Введение сигетина с лечебной целью сразу же после кровопотери на 12-й день беременности и в течение 2 последующих дней в дозах 2 и 10 мг (всего 6 и 30 мг) приводит к уменьшению внутриутробной гибели плодов в 2—3 раза, увеличению их размеров и размеров плацент. Наилучшие результаты получены при введении меньших доз сигетина (см. табл. 8, рис. 13).

Функциональное состояние плодов кроликов, перенесших кровопотерю на 12-й день, изучалось в конце беременности — на 29-й день (табл. 9). К этому времени у большинства нелеченых животных гемоглобин не достиг исходного уровня, тогда как у 50% кроликов, получавших после вмешательства сигетин, он возрос до исходного уровня.

Как видно из табл. 9, острая кровопотеря у кроликов в период плацентации приводит к резкому нарушению функционального состояния плодов и повышению их чувствительности к кислородному голоданию. Первый вдох в условиях асфиксии у плодов подопытных самок появляется значительно позже, чем у плодов контрольных кроликов. Продолжительность жизни у этих плодов меньше, чем у плодов интактных животных. Введение сигетина нормализует физиологические функции плодов и повышает их устойчивость к асфиксии (см. табл. 9; рис. 14, 15).

Таблица 9

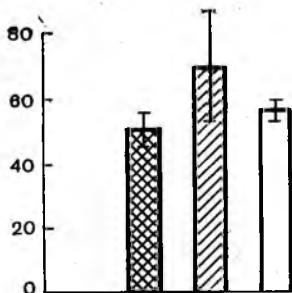
Влияние сигетина, введенного кроликам после кровопотери в период плацентации, на функциональное состояние плодов в конце развития

Характер воздействия	Средняя масса, г		Реакция плодов кроликов на перевязку пуповины		
	плода	плаценты	среднее время появления первого вдоха, с	средняя продолжительность дыхательной активности, мин	средняя продолжительность жизни, мин
Кровопотеря	33,4±1,16	6,1	60±16,1	22,5±3,1	50,9±2,5
Кровопотеря; сигетин по 10 мг	38±1,02	6,0	29±2,1	23,3±2,4	69±2
	P<0,05		P<0,02	P>0,05	P<0,001
Контроль	36±0,96	5,6	24±1,4	17,2±1,9	56,9±1,6

Большая повреждаемость плаценты и плода при кровопотере была показана В. И. Бодяжиной (1950, 1953, 1963), Л. С. Галеевой (1950), А. И. Аршавским (1956),

Рис. 15. Продолжительность жизни плодов кроликов в условиях полного кислородного голодания в конце беременности.

По оси ординат — время в минутах. Заштрихованные в клетку столбики — после кровопотери, заштрихованный косой линией — после кровопотери с последующим введением сигетина по 10 мг в течение 3 дней, светлый — контроль.



И. М. Лебедевой (1958, 1973) и другими авторами. Удаление 40% всей массы крови у кроликов с 10-го по 13-й день беременности, по данным В. И. Бодяжиной, приводило к нарушению в развитии плодов и плацент, состояние которых характеризовалось замедлением роста и васкуляризации, особенно плодовой части плаценты, расстройством кровообращения и т. д. Л. С. Галева, выпускающая у беременных кроликов от  $\frac{1}{10}$  до  $\frac{1}{3}$  объема всей крови в течение 3—4 дней, начиная с 13—15-го дня беременности, наблюдала полное прекращение развития плодов. Извлечение  $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{4}$  объема крови на 14—16-й день беременности у кроликов вело к резкой задержке развития плодов и их мацерации (А. И. Аршавский). Отставание в развитии плодов обнаруживалось также после удаления 25—30% крови у крыс в начале последней трети беременности (Лебедева И. М., 1958).

Повреждающее влияние кровопотери на эмбриогенез вызывается, видимо, рядом факторов, главными из которых являются — нарушение гемодинамики и острое кислородное голодание, последствия кровопотери с развитием анемии материнского организма и хроническим кислородным голоданием плода. Большое значение при этом имеет нарушение маточно-плацентарного кровообращения (Гармашева Н. Л., 1967). Так, в результате массивного кровопускания наступает глубокая анемия материнского организма, происходит сокращение сосудов для поддержания на определенном уровне артериального давления, при этом сокращаются и сосуды матки, в результате чего кровотоки в матке и интенсивность маточно-плацентарного кровообращения уменьшаются, а это приводит уже к нарушению обменных процессов в плаценте и у плода, недостаточному снабжению их кислородом и питательными веществами.

В работах, проведенных в лаборатории, руководимой проф. Н. Л. Гармашевой, были обнаружены интересные факты (Лебедева И. М. и др., 1971). Используя методику, которая позволяла одновременно регистрировать ЭКГ плодов, маточный кровоток и артериальное давление крольчих, в хронических и острых опытах было обнаружено, что уменьшение кровотока в сосудах матки происходило раньше, чем падение артериального давления. Наступившая брадикардия у плодов и ее нарастание зависели больше от колебаний кровотока в матке, чем от более постепенного и позднего падения артериального давления у животных.

Из литературы известно, что брадикардия при острой кровопотере у плодов собак наступает гораздо раньше, чем падение артериального давления у матери (Rompey et al., 1963).

По-видимому, основным в механизме действия кровопотери на эмбриогенез является изменение, замедление маточно-плацентарного кровотока. И если эти изменения происходят в период наибольшей активности органов, в данном случае плода и плаценты, то последствия их становятся весьма тяжкими. Следовательно, мероприятия, нормализующие маточно-плацентарное кровообращение при подобных ситуациях, особенно важны. Можно предположить, что применение сигетина с этой целью может оказаться полезным. Так как в ранние сроки беременности выявить нарушения маточно-плацентарного кровообращения трудно, обратимся к исследованиям, проведенным в лаборатории, руководимой проф. Н. Л. Гармашевой, на плодах крольчих в конце беременности.

Введение сигетина за 5 мин до острой кровопотери (Щербаченко Г. А., 1967) или перед вдыханием газовой смеси с уменьшенным количеством кислорода (Василенко М. Е., 1966) в конце беременности приводило к более позднему развитию брадикардии у плодов кроликов и более быстрому восстановлению сердцебиения по сравнению с плодами, матери которых не получали сигетин. Инъекция 2 мг сигетина во время лихорадки нормализовала частоту сердцебиения плодов, у которых до этого наблюдалась брадикардия (Макеев В. Я., 1966).

Таким образом, при разных формах патогенных воздействий, следствием которых являлось перераспределение крови в организме с уменьшением маточного кровотока, а затем нарушением маточно-плацентарного крово-

обращения, сигетин, судя по нормализации сердцебиения плодов, оказывал благоприятное действие. Вместе с тем установлено, что сердечная деятельность плода отражает интенсивность кровотока в материнской части плаценты (Гармашева Н. Л., 1952, 1967; Лебедева И. М., 1973). Следовательно, сигетин, введенный после кровопотери, улучшая маточно-плацентарное кровообращение, оказывает благоприятное влияние на развитие плодов и плацент после нарушения эмбриогенеза в ранние сроки беременности.

Немалое значение в успехе применения сигетина после острой кровопотери в период плацентации, видимо, имело введение препарата сразу после инъекций. Известно, что наиболее опасными для плодов являются именно первые часы после кровопотери (Лебедева И. М., 1959). В дальнейшем, в условиях хронического кислородного голодания, вызванного постгеморрагической анемией, включаются приспособительные реакции плода.

Введение сигетина в течение 4 дней (по 10 мг на инъекцию) оказывается эффективным даже в условиях заведомо уменьшенного кровоснабжения матки и материнской части плаценты при перевязке  $1/2$ — $1/3$  преплацентарных сосудов, произведенной у кроликов на 8-й день беременности (Овчинникова Г. А., Пигина Т. В., 1975). Так, на 12-й день беременности уменьшаются степень отставания во внутриутробном развитии эмбрионов и их дегидратация. В результате наступает нормализация состояния плаценты и плода в процессе дальнейшего внутриутробного развития: снижается частота внутриутробной гибели плодов, масса плодов и плацент приближается к контрольным величинам.

Представляло интерес выяснить, скажется ли благоприятное действие сигетина, введенного после повреждений в период плацентации, на состоянии новорожденных и их развитии, а также на течение родов. Как показали проведенные исследования (Кошелева Н. Г., 1970, 1971), масса тела новорожденных, родившихся у крыс после перегревания, а у кроликов после кровопотери в период плацентации, была меньше, чем у контрольных. Введение сигетина с лечебной целью после этих патогенных воздействий ликвидирует отставание плодов в развитии и масса тела их становится такой же, как у контрольных животных (табл. 10, рис. 16).

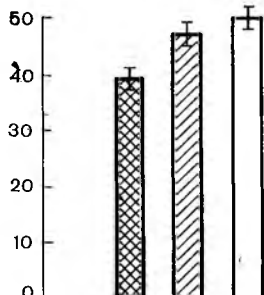


Рис. 16. Масса тела крольчат при рождении.

По оси ординат — масса тела в граммах. Остальные обозначения те же, что на рис. 15.

Роды во всех группах наступают в срок. Однако у животных, не получающих лечение, они часто затягиваются и средний интервал между рождением двух плодов значительно увеличивается по сравнению с контрольными животными (см. табл. 10).

Как видно из приведенных данных, воздействие даже в такой отдаленный от родов период, как период плацентации, видимо, нарушает нормальные механизмы подготовки к родам и родовой деятельности. Немалую роль, наверное, играет и состояние плода, отставшего в разви-

Таблица 10

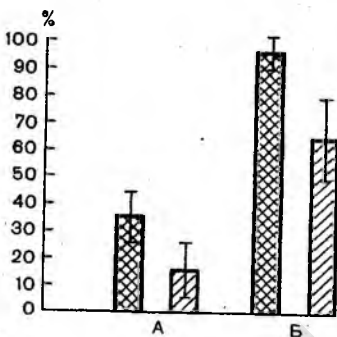
Влияние сигетина, введенного после перегревания крыс и после кровопотери у кроликов в период плацентации, на течение родов и состояние новорожденных

Плоды	Характер воздействия	Средний интервал между рождением двух плодов, мин	Новорожденные	
			среднее число на помет	масса, г
Крыс	Перегревание	16	8	5,4
	Перегревание; сигетин по 2 мг в течение 3 дней	11,1	8,6	5,9
	Контроль	8,5	8,8	6
Кроликов	Кровопотеря	13	9,6	38
	Кровопотеря; сигетин по 10 мг в течение 4 дней	5	8,2	47
	Контроль	1,1	7,9	49



Рис. 17. Гибель новорожденных в 1-ю неделю жизни после перегревания крыс (А) или кровопускания у кроликов (Б) в период плацентации и последующего введения им с лечебной целью сигетина.

Заштрихованные в клетку столбики — после перегревания или кровопотери, заштрихованные косой линией — после перегревания или кровопотери с последующим введением сигетина.



тии, а также нарушение нормальных взаимоотношений между матерью и плодом, возникающее в результате патогенного воздействия на беременное животное.

В литературе имеются сведения о нарушении родового акта после патогенных воздействий (охлаждение, облучение, введение окиси трития) в такие ранние сроки беременности, как период перед имплантацией (Кошелева Н. Г., 1960; Калинина Н. А., 1960, 1963; Лягинская А. М., 1965).

Стимуляция репаративных процессов плода введением сигетина после перегревания крыс или острой кровопотери у кроликов дает выраженный благоприятный эффект. Продолжительность родов уменьшается, интервалы между рождением двух плодов приближаются к контрольным (см. табл. 10).

Особенно отчетливо лечебный эффект сигетина проявился в повышении жизнеспособности родившегося потомства. При наблюдении за новорожденными оказалось, что крысята, родившиеся у самок крыс, перегретых в период плацентации, погибают в 1-ю неделю жизни в  $\frac{1}{3}$  случаев, а крольчата, родившиеся у самок, перенесших кровопотерю, погибают почти все. Введение сигетина после этих вмешательств уменьшает гибель крысят с  $35,0 \pm 4,7\%$  до  $15,0 \pm 3,8\%$  и гибель крольчат с  $96,6 \pm 3,3\%$  до  $63,4 \pm 7,5\%$  ( $P < 0,001$ ) (рис. 17).

Благоприятное влияние сигетина сказалось и на дальнейшем развитии родившегося потомства, которое оценивалось по их гибели и прибавлению массы тела в течение 2 мес жизни. Оказалось, что все новорожденные, родившиеся у самок, перенесших кровопотерю, погибли к кон-

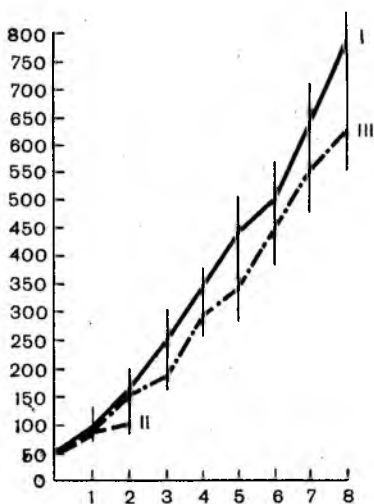


Рис. 18. Прибавление массы тела крольчат после кровопотери и введение сигетина самкам в период плацентации.

По оси ординат — масса тела в граммах; по оси абсцисс — возраст в неделях; I — контроль; II — кровопотеря; III — кровопотеря с последующим введением сигетина.

цу 2-й недели жизни. Если же самки после кровопускания получали сигетин, то почти  $\frac{1}{3}$  новорожденных выжили и лишь несколько отставали в прибавлении массы тела по сравнению с контрольными (рис. 18).

Основываясь на современных представлениях о сигетине, изученном в основном в лаборатории патофизиологии ИАГ АМН СССР, в которой он и был предложен и впервые испытан, мы можем себе представить следующий механизм его действия. Во-первых, сигетин способствует кровотоку в матке и в материнской части плаценты. Повышается не только интенсивность кровотока в маточной артерии, но и усиливаются ритмические сокращения сосудов (Гармашева Н. Л., и др., 1966), что, как известно, для такого сложного сосудистого русла, каким является материнская часть плаценты, играет существенную роль. Кровоток через спирально извитые сосуды, быстро разрастающиеся в период плацентации, бывает затруднен; ему способствуют ритмические сокращения артерий матки, стимулируемые натуральными эстрогенами (Ramsey, 1960), и в результате увеличивается количество протекающей через сосуды крови. Свойством повышать ритмические сокращения сосудов обладает и сигетин (Константинова Н. Н., Ионенко М. Х., 1966; Константинова Н. Н., 1967). Кроме того, он способствует

проникновению веществ через плацентарную мембрану. Это показано на примере физиологически активных веществ — глюкозы (Ионенко М. Х., 1966) и неактивных — уранина (Трипольская Н. А., 1970; Березовская Л. К., Константинова Н. Н., 1976).

Перечисленные примеры показывают сложность процессов, вызываемых сигетином в матке и плаценте, многие из которых еще не выяснены. Как бы то ни было, но даже кратковременная стимуляция сигетином этих процессов тоже имеет значение, так как многие из них при этом могут быстрее нормализоваться: для выраженного терапевтического эффекта оказалось достаточным введение сигетина в течение 3 дней после патогенного воздействия.

Таким образом, экспериментальные данные дают основание считать, что в тех случаях, в которых имеется или предполагается нарушение функции плаценты и внутриутробного развития плода, целесообразно применение сигетина для улучшения условий развития плода.

Лечебное действие сигетина оказалось очень значительным. Введение препарата в течение 3 дней после таких сильных воздействий, как перегревание крыс до температуры тела  $41^{\circ}\text{C}$  и выше или острая кровопотеря у кроликов 30% общей массы крови, приводит к снижению внутриутробной гибели плодов в 2—3 раза, при этом ликвидируется отставание плодов в развитии и увеличиваются масса и размеры плацент. Плоды в конце развития становятся более устойчивыми к полному кислородному голоданию, продолжительность родов, увеличенная при патогенных воздействиях, приближается к контрольным величинам, значительно повышается выживаемость новорожденных. Выраженный благоприятный эффект сигетина получен при использовании препарата в условиях уменьшенного кровоснабжения матки за счет перерезки  $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$  преплацентарных сосудов у кроликов.

### **Влияние прогестерона, витамина Е и их сочетаний с сигетином на эмбриогенез при его нарушениях в эксперименте**

В предыдущих разделах мы показали, что сигетин не обладает тератогенным влиянием, а, напротив, оказывает выраженное лечебное действие при нарушениях эмбриогенеза в эксперименте в ранние сроки беременности.

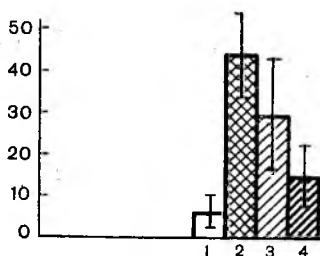


Рис. 19. Внутриутробная гибель плодов после кровопотери в период плацентации и последующего введения прогестерона с лечебной целью в течение 3 дней.

По оси ординат — процент плодов, погибших к 15-му дню развития. 1 — контроль; 2 — кровопотеря на 12-й день беременности; 3 — кровопотеря с последующим введением прогестерона по 0,5 мг; 4 — кровопотеря с последующим введением прогестерона по 1 мг.

Интересно было посмотреть, обладают ли таким же свойством широко используемые в акушерстве прогестерон и витамин Е и каково их действие при сочетании с сигетином. Прогестерон в клинике применяется главным образом для лечения недонашивания. Витамин Е имеет большое значение в обеспечении внешней среды, необходимой для развития зародыша. Он находит применение в акушерстве, в том числе при угрожающем недонашивании, резусконфликте и т. д. Однако эти препараты не вводятся с целью репарации плода.

Введение прогестерона после перегревания крыс или кровопотери у кроликов, а витамина Е после перегревания крыс или перед их охлаждением показало, что эти препараты могут быть использованы для стимуляции восстановления нормального состояния плода после его экспериментального повреждения (Кошелева Н. Г., 1969).

Прогестерон применялся у кроликов в дозе 0,5 или 1 мг после кровопускания и у крыс в дозе 0,025 или 0,05 мг внутримышечно после перегревания. Витамин Е вводился в мышцу по 2 мг после перегревания или употреблялся по 3 мг с пищей перед охлаждением в течение 3 или 6 дней. Некоторые из крыс получали витамин Е на протяжении всей беременности. Прогестерон и витамин Е вводились в течение 3 дней после патогенных вмешательств в период плацентации. О влиянии препаратов на плод мы судили у кроликов по данным исследования на 15-й день беременности, а у крыс — на 21-й день.

Результаты исследования показали, что введение прогестерона в дозе 0,5 или 1 мг в течение 3 дней после удаления 30% общей массы крови у кроликов в период плацентации (на 12-й день беременности) уменьшает внутриутробную гибель плодов, увеличивает размеры

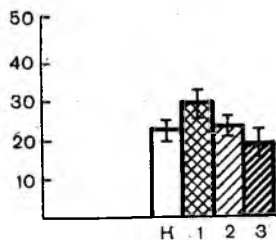
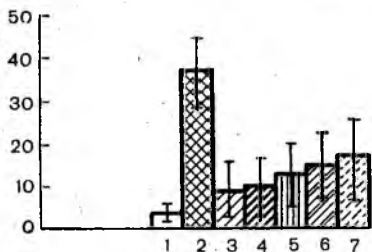


Рис. 20 Внутриутробная гибель плодов после перегревания крыс в период плацентации и последующего медикаментозного лечения в течение 3 дней.

По оси ординат — процент плодов, погибших к 21-му дню развития, по оси абсцисс: 1 — контроль; 2 — перегревание до  $41^{\circ}\text{C}$  и выше; 3 — перегревание с последующим введением прогестерона по 0,025 мг; 4 — перегревание с последующим введением витамина Е по 2 мг; 5 — перегревание с последующим введением сигетина по 1 мг; 6 — перегревание с последующим введением прогестерона по 0,025 мг и сигетина по 1 мг ежедневно; 7 — перегревание с последующим введением витамина Е по 2 мг и сигетина по 1 мг ежедневно.

Рис. 21. Среднее время появления первого вдоха у плодов крыс после перевязки пуповины в условиях полного кислородного голодания в конце беременности.

По оси ординат — время в секундах. К — контроль; 1 — перегревание крыс в период плантации до температуры  $41^{\circ}\text{C}$  и выше; 2 — перегревание крыс с последующим введением прогестерона по 0,025 мг в течение 3 дней; 3 — перегревание с последующим введением витамина Е по 2 мг в течение 3 дней.

плацент и длину плодов. При этом наилучшие результаты получены при большей из применявшихся доз прогестерона (рис. 19):

Использование прогестерона в дозе 0,025 или 0,05 мг, а также витамина Е в течение 3 дней после перегревания крыс на 12-й день беременности приводит к уменьшению внутриутробной гибели плодов в несколько раз по сравнению с нелечеными животными (рис. 20). Показатели реакций плодов на кислородное голодание приближаются к контрольным величинам (табл. 11, рис. 21).

Профилактическое применение витамина Е перед охлаждением крыс в период до имплантации или имплантации, а также перед перегреванием в период плацентации, не изменяя статистически достоверно выживаемости плодов, увеличивает количество имплантировавшихся зародышей, уменьшает отставание плодов в развитии. Чувствительность плодов к кислородному голоданию в этой группе приближается к показателям конт-

Влияние витамина Е, введенного перед охлаждением или перегреванием крыс в ранние сроки беременности, на состояние плодов

Характер воздействия	Процент имплантации зародышей	Процент плодов, погибших внутриутробно	Средняя масса плодов, г	Реакция плодов на перевязку пуповины (средние данные)		
				время появления первого вдоха, л	продолжительность дыхания, с	продолжительность жизни, мин
Охлаждение на 4-й день беременности:						
Без лечения	94,0±2,02	9,3±2,55	3,0±0,05	39,2±3,25	6,5±0,51	26,2±1,03
После приема витамина Е по 3 мг в течение 3 дней	97,7±1,57 P>0,05	14,9±3,81 P>0,05	3,4±0,08 P<0,001	26,5±2,25 P<0,01	12,2±0,61 P<0,001	29,3±0,91 P<0,05
Охлаждение на 7-й день беременности:						
Без лечения	88,5±3,42	7,8±3,05	3,7±0,06	35,5±1,90	9,3±0,60	26,8±0,80
После приема витамина Е по 3 мг в течение 6 дней	96,7±1,84 P<0,05	12,5±3,52 P>0,05	3,7±0,07 —	29,6±2,02 P<0,05	13,5±1,00 P<0,001	30,7±1,18 P<0,01
Перегревание на 12-й день беременности:						
Без лечения	96,5±1,51	41,0±4,17	8,4±0,07	29,5±0,59	16,8±1,42	30,3±1,02

После введения витамина Е по 2 мг в течение 3 дней	96,0±2,25	30,5±5,39 P>0,05	3,7±0,05 P<0,001	23,1±1,85 P<0,001	15,7±1,21 P>0,05	30,7±1,16
	85,6±2,38	1,4±1,39	4,0±0,06	17,7±2,69	11,9±0,72	30,5±0,55
Витамин Е по 3 мг с 1-го по 20-й день беременности	96,5±1,05 P>0,05	3,8±1,18 P<0,01	3,8±0,03 P<0,01	23,7±1,21 P>0,05	12,8±0,39 P>0,05	30,5±0,08
Контроль						

рольных животных (см. табл. 11). Интересно отметить, что введение витамина Е на протяжении всей беременности интактным крысам приводит к достоверному увеличению веса плодов и уменьшению их гибели по сравнению с плодами контрольных животных, не получавших препарата (см. табл. 11). В. Г. Васильева (1957) в опытах на белых крысах, так же как и мы, наблюдали увеличение веса плодов в тех случаях, когда витамин Е применялся в течение всей беременности.

Изучение действия различных комбинаций сигетина с прогестероном, применяемых после кровопускания у кроликов, и сигетина с прогестероном или витамином Е — после перегревания крыс показало, что эффект их различен в зависимости от применяемых доз. Однако довольно обширное исследование при различных сочетаниях и в различных дозах не дало нам возможности найти такие комбинации, в которых два вещества вместе давали бы лучший эффект, чем при введении их порознь. Мы не считаем эти поиски законченными, и не исключена возможность, что благоприятные сочетания могут быть найдены.

Таким образом, экспериментальные исследования показали, что в настоящее время возможна разработка лечебных методов регуляции маточно-плацентарного кровообращения. Даже в тех случаях, когда состояние матери благополучно, но есть подозрение, что зародыш подвергся неблагоприятному воздействию, не только можно, но даже необходимо применять средства, направленные на улучшение его со-

стояния. В число лечебных препаратов, которые могут использоваться по показаниям со стороны плода с целью восстановления его нормального состояния при повреждении в процессе внутриутробного развития, должны входить сибетин, прогестерон и витамин Е.

Важным положением, вытекающим из исследования, является также то, что одним из главных мероприятий профилактики заболеваемости и смертности плодов и новорожденных является уменьшение последствий патологического процесса, перенесенного матерью. Весьма вероятно, что это положение может быть распространено на очень многие случаи: быстрая помощь после кровопотери (переливание крови, кровезамещающих растворов и т. д.), уменьшение лихорадочного процесса при инфекционных заболеваниях, максимальное укорочение периода интоксикации и многое другое, возможно, избавят плод от тяжелых последствий. Акушер должен постоянно помнить о максимальном сокращении периода болезни у беременной. Если для матери нет существенного различия в последствиях одно- или двухдневного лихорадочного состояния, то для плода, особенно в критический период развития, вдвое большая продолжительность изменений внешней среды при болезни матери в некоторых случаях может стать фатальной. В этом отношении важна санитарно-просветительная работа, заключающаяся в объяснении беременной женщине необходимости внимательного отношения к своему здоровью, и достаточная информация врачей, особенно врачей женских консультаций, в этом плане.



**ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ  
И РАЗВИТИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО ПЛОДА  
ПРИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ НА НЕГО  
В ПЕРВУЮ ПОЛОВИНУ БЕРЕМЕННОСТИ**

**Принципы комплексной терапии угрожающего  
недонашивания в первую половину беременности**

Во II главе мы показали, что угрожающее недонашивание беременности является широко распространенным осложнением ее. Перинатальная заболеваемость и смертность при недонашивании до сих пор остается высокой. Нередко угроза прерывания беременности в ранние сроки приводит к преждевременным родам и рождению недоношенных детей.

При обобщении опыта лечения угрожающего недонашивания в ИАГ АМН СССР и данных современной литературы оказалось возможным сформулировать основные принципы лечения этой патологии, оправдавшей себя на практике.

Одним из первых принципов комплексной терапии является ранняя диагностика угрожающего недонашивания и госпитализация беременной. Большое значение при этом имеет беседа врача, направленная на нормализацию нервно-психического состояния больной, особенно женщин с привычным недонашиванием. В стационаре необходимо провести всестороннее обследование беременной с целью выявления всей имеющейся патологии (другие осложнения беременности и сопутствующие заболевания), а также изучить особенности акушерского и семейного анамнеза. При этом следует убедиться, что у беременной действительно имеется угроза прерывания беременности, а не другая патология (например, дисфункция яичников, фибромиома матки, аппендицит, пиелит и т. д.), которая ошибочно может быть принята за угрожающий аборт.

Выявление всех осложнений и заболеваний у беременных женщин дает возможность установить истинную или возможную причину угрожающего прерывания бе-

ременности, а также факторы, способствующие ее возникновению. При этом следует учесть, что без выявления причины угрожающего недонашивания не может быть обоснованного и эффективного лечения. Следовательно, всегда при выборе лечебных мероприятий надо исходить из установленной или предположительной причины угрозы прерывания беременности и, по возможности, ведущего патогенетического звена.

Для построения плана ведения беременной имеет значение установление точного срока беременности и состояния внутриутробного плода.

Важны клинические особенности симптопатологии. Практика показала, что угрожающее недонашивание чаще всего проявляется возникновением болей внизу живота, появлением кровянистых выделений из половых путей, нередко сочетанием этих признаков.

Приведенные нами выше положения определяют характер терапии, ее методику, которая должна быть комплексной и в то же время дифференцированной.

На первом месте в комплексном лечении должно стоять устранение или ослабление патогенного воздействия основной (или основных) причины угрозы недонашивания.

Хотя главным при построении плана лечения угрожающего недонашивания является устранение основной причины данной патологии, этиологическая терапия далеко не во всех случаях оказывается выполнимой. Это происходит из-за того, что не всегда удается выявить основную причину или не всегда ее можно ликвидировать (например, аномалия развития, предлежание плаценты, многоплодие и т. д.). Немалое значение имеет сочетание нескольких причинных факторов. Этим объясняется большое количество средств патогенетического или симптоматического действия. В комплекс лечебных мероприятий должны войти следующие.

1. Госпитализация всех беременных с угрозой недонашивания для обследования и установления плана лечения (тактики ведения беременной).

2. Нормализация нервно-психического состояния беременной, особенно при привычном недонашивании и отягощенном акушерском анамнезе (мертворождение, пороки развития плода и др.). Это достигается беседой врача, при необходимости психотерапией и назначением психотропных веществ.

3. Устранение или ослабление выявленной основной причины или нескольких причин недонашивания.

4. Обеспечение нормальной жизнедеятельности и развитие внутриутробного плода.

5. Симптоматическая терапия, направленная прежде всего на понижение возбудимости матки.

Довольно часто мы сталкиваемся с отсутствием строго установленной причины угрожающего недонашивания. В таких случаях рекомендуется по данным обследования выявить предполагаемую причину или факторы, которые могли оказать в каждом конкретном случае свое повреждающее воздействие. Без этого не может считаться обоснованным назначенное лечение. Между назначенным лечением и установленной или предполагаемой причиной угрозы недонашивания должна быть самая тесная логическая связь. Характер проводимого лечения будет зависеть от предполагаемой причины недонашивания беременности.

При невыясненной причине недонашивания беременности патогенетическая терапия должна быть направлена на гормональное звено, которое при многих причинах угрожающего прерывания беременности нарушается, и на нейрогенный фактор, который также, как правило, имеет место при этой патологии.

Об обеспечении нормальной жизнедеятельности и развития внутриутробного плода, поврежденного при угрожающем недонашивании, об ослаблении вредных воздействий на плод и о стимуляции процессов репарации пойдет речь дальше.

### **Применение в комплексном лечении угрожающего недонашивания медикаментозных средств, направленных на устранение и ослабление воздействий, повреждающих плод, и их эффективность**

**Сигетин**

В предыдущей главе мы показали, что сигетин дает выраженный лечебный эффект при экспериментальных нарушениях в ранние сроки беременности; это объясняется улучшением маточно-плацентарного кровообращения под влиянием препарата.

Нередко основным звеном в патогенезе повреждения плода является нарушение функции плаценты, что мо-

жет быть обусловлено как изменением ее развития, так и общими расстройствами гемодинамики и нервной регуляции сосудистого тонуса и беременной женщины. При этом развиваются хронические нарушения маточно-плацентарного кровотока, вызывающие повреждения плода и новорожденного. Учитывая выраженный терапевтический эффект сигетина при повреждении плода в ранние сроки беременности и имеющиеся нарушения в развитии плода при угрожающем аборте (см. главу II), можно было предположить, что для улучшения состояния плода при этом осложнении беременности введение сигетина в комплекс терапевтических мероприятий окажется полезным. Это и подтвердилось в проведенной нами работе (Кошелева Н. Г., 1971). Инъекции сигетина были включены в комплекс лечебных мероприятий при угрожающем аборте в первую половину беременности. Лечение угрозы прерывания беременности проводилось в соответствии с принципами комплексной терапии и выявленной причиной недонашивания (Беккер С. М., Кошелева Н. Г., 1975).

Введение сигетина начинали после ликвидации явлений угрозы прерывания беременности. Курс лечения состоял из 10 внутривенных инъекций препарата в дозе 20 мг (1 мл 2% раствора или 2 мл 1%). Сигетин вводили ежедневно. Одновременно для профилактики повышения тонуса матки, которое иногда может наблюдаться при введении препарата (Иванова Е. В., 1966; Черный В. Н., 1967, 1968), всем больным давали метацин в порошках по 0,002 г 3 раза в день. Учитывали особенности последующего течения беременности и родов, исход их для плода, состояние новорожденного при рождении.

Для оценки состояния внутриутробного плода в настоящее время существует много методов. Однако большинство из них наиболее информативно во вторую половину беременности, а в первую половину беременности наши возможности ограничены. Мы судили о действии сигетина на плод в процессе лечения по динамике экскреции эстриола в суточном количестве мочи и по динамике кольпоцитогрaмм, которые могут отражать состояние внутриутробного плода и плаценты (Арист И. Д. 1967; Левинсон Л. Л., 1975).

В ранние сроки беременности экскреция эстриола невелика, тем не менее ее показатели используются в диагностических целях. Так, Klopfer, Macnaughton (1965),

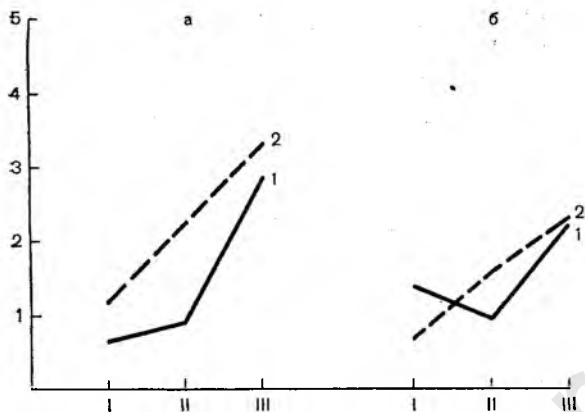


Рис. 22. Динамика экскреции эстриола в суточном количестве мочи до и после лечения сигетином и метацином.

По оси ординат — экскреция эстриола (мг/сут). I — 8—12 нед беременности; II — 13—16 нед; III — 17—20 нед; а — лечение сигетином в сочетании с метацином; б — лечение метацином; 1 — до лечения; 2 — после лечения.

изучая экскрецию эстриола у женщин с привычными выкидышами в такие ранние сроки, как 5—10 нед беременности, доказали, что снижение выделения эстриола ниже нормы даже в эти сроки является плохим прогностическим признаком.

Как видно на рис. 22, в сроки беременности 13—16 нед при одинаковом исходном уровне выделения эстриола под влиянием лечения сигетином заметно превышает этот показатель при приеме таблеток метацина. Эта тенденция сохраняется и в более поздние сроки.

Изучение динамики кольпоцитогрaмм в процессе лечения сигетином выявило ряд особенностей. Под влиянием лечения (рис. 23) кариопикнотический индекс уменьшается, а процент ладьевидных клеток начиная с 13—16 нед значительно увеличивается, т. е. наблюдается картина, свидетельствующая о благоприятном течении беременности. Иные данные были получены у лиц, получающих метацин (без сигетина). Количество ладьевидных клеток не только не увеличивается, а иногда даже уменьшается, изменения кариопикнотического индекса различны.

В связи с тем что имеются указания о связи цитолитических мазков с эстрогенной насыщенностью организ-

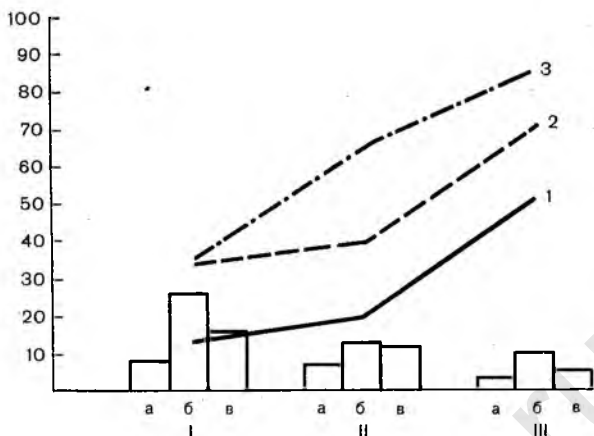


Рис. 23. Динамика кольпоцитогрaмм до и после лечения сигетином. По оси ординат — проценты. Столбики — показатели КИ: а — контроль; б — до лечения; в — после лечения. Линии — процент ладьевидных клеток: 1 — контроль; 2 — до лечения; 3 — после лечения.

ма (Арсеньева М. Г., 1963, 1973), представляло интерес проследить их особенности у беременных, получающих сигетин. Оценка этого типа влагалищных мазков в литературе различна. Так, Т. С. Сакварелидзе (1965), Э. И. Пономарева (1966) считают цитолитиз одним из признаков угрозы недонашивания. Имеются сообщения о повышенной частоте цитолитических мазков у беременных при осложненном течении беременности в последнем триместре или при перенашивании (Левинсон Л. Л., Лопатченко О. И., 1971; Mukerjee et al., 1971). Вместе с тем большинство авторов относят цитолитиз во влагалищном мазке к варианту нормы (Арист И. Д., 1967, 1972; Фридман И. А., Кустаров Н. П., 1974; Bergovici et al., 1973, и др.).

Е. Тетер (1968), Н. П. Мудра (1969) пишут, что с ростом беременности частота цитолитических мазков увеличивается. По нашим данным, под влиянием лечения сигетином число женщин, у которых имелся цитолитический тип мазка, увеличилось в 3 раза, тогда как прием метацина не изменил частоту женщин с этим типом мазков. Кроме того, следует подчеркнуть, что у большинства женщин, имевших цитолитиз до лечения сигетином, степень его после лечения увеличивалась.

М. Т. McLennan, М. Е. McLennan (1965) установили связь между частотой спонтанных абортс и наличием цитолнза в мазках. Оказалось, что у женщин, имеющих этот тип мазка, спонтанные абортс наступают в 2 раза реже, чем у тех женщин, у которых цитолнз отсутствует (5,3 и 11,5%). Мы также проанализировали исходы беременности в этом аспекте (табл. 12).

Таблица 12

Исход беременности при наличии или отсутствии цитолнза  
влагалищных мазков

Цитолитический тип мазка к началу лечения	Недонашивание, %			Своевременные роды, %
	всего	спонтанные выкидыши	преждевременные роды	
Есть	15,4±5,7	7,7±4,2	7,7±4,2	84,6±5,7
Нет	37,2±6,8	13,7±4,8	23,5±5,5	62,8±6,8
P	<0,02	>0,05	<0,05	<0,02

Как видно из табл. 12, при цитолитическом типе мазка к началу лечения сигетином беременность прерывается раньше срока в 2 раза реже, чем при других типах мазков. Особенно значительна разница в частоте преждевременных родов. Если при цитолитическом типе мазка к началу лечения различие в частоте спонтанных абортс между этими группами не достигает достоверных величин, то при учете количества цитолитических мазков к концу лечения различие становится большим и достоверным. При цитолитическом типе мазка спонтанные абортс наступали в 5,18±2,8% случаев, а при отсутствии цитолнза — в 4 раза чаще (21,87±7,2%, P<0,05).

Существует мнение, что появление цитолитического типа мазка связано с деятельностью палочек Дёдерлейна, количество которых зависит от эстрогенной насыщенности организма (Арсеньева М. Г., 1973). В связи с этим можно думать, что возрастание частоты таких мазков, а также увеличение степени цитолнза у беременных, леченных сигетином, обусловлено активацией гормональной функции плаценты в результате действия препарата. Это подтверждает наши клинические данные (см. табл. 12), показавшие, что у женщин с цитолн-

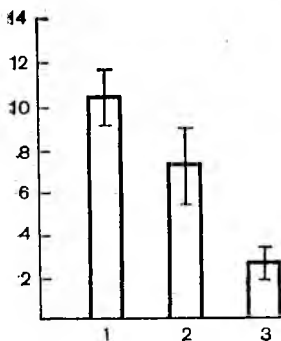


Рис. 24. Частота асфиксий новорожденных при разных методах лечения.

По оси ординат — проценты. 1 — лечение без сигетина, прогестерона и синтетических прогестативных веществ; 2 — лечение прогестероном и 17- $\alpha$ -ацетоксипрогестероном; 3 — лечение с сигетином.

тическим типом мазка наблюдаются лучшие исходы беременности.

На нормализацию состояния фетоплацентарного комплекса под влиянием сигетина указывает и увеличение числа ладьевидных клеток, так как имеются сообщения о том, что трансформация промежуточных клеток в ладьевидные происходит под воздействием эстриола (Арист И. Д. и др., 1972). Что касается уменьшения kariопикнотического индекса вследствие лечения сигетином, то оно свидетельствует об уменьшении активных фракций эстрогенов, видимо, за счет перехода их в неактивные (эстриол), что также благоприятно для течения беременности.

Сравнение данных, полученных у женщин, у которых в комплексном лечении при угрожающем недонашивании применялся сигетин, и у тех, которым лечение проводили без этого препарата, показывает, что частота осложнений беременности и процент оперативного родоразрешения в обеих группах были одинаковыми. Вместе с тем исходы для плода оказались у первых более благоприятными, чем у вторых: частота асфиксий новорожденных ( $2,5 \pm 0,85\%$ ) была в 3 раза ниже, чем у тех, которым проводилось лечение прогестероном или 17-альфа-ацетоксипрогестероном ( $7,3 \pm 1,8\%$ ), и в 4 раза меньше по сравнению с беременными, лечение которых велось без гормональных препаратов ( $10,4 \pm 1,2\%$ ) (рис. 24). Дети чаще рождались в хорошем состоянии с оценками по шкале Апгар 10—8 баллов ( $82,05 \pm 6,1\%$ ), тогда как у лиц, не получавших сигетина, эти цифры были в  $1\frac{1}{2}$  раза меньше ( $56,1 \pm 7,8$ ,  $P < 0,01$ ). У женщин, ле-



ченных в первой половине беременности сигетином, не было детей с врожденными пороками развития, дети были крупнее, чем у тех, которые этот препарат не получали ( $3215 \pm 35$  и  $3055 \pm 63$  г,  $P < 0,05$ ). И если среди доношенных детей это различие выявлялось как тенденция ( $3500 \pm 30$  и  $3430 \pm 59,8$  г.), то среди недоношенных оно было высоко достоверно ( $2260 \pm 35$  и  $1940 \pm 39,4$  г,  $P < 0,001$ ). У беременных, получавших сигетин, не было гибели детей в родах, а ранняя детская смертность имела тенденцию к уменьшению ( $2,6 \pm 1,24\%$ ) по сравнению с беременными, которым сигетин не вводили ( $4,9 \pm 1,6\%$ ).

Следует отметить, что в процессе лечения ни в одном случае не произошел выкидыш. Не обнаружено каких-либо отрицательных влияний на плод или мать, не было никаких побочных действий препарата.

Таким образом, проведенное исследование показало благоприятный эффект сигетина, примененного с целью восстановления состояния плода при угрожающем выкидыше, что связано, видимо, с улучшением маточно-плацентарного кровообращения и плацентарной функцией в более широком смысле (Гармашева Н. Л., 1967).

В последние годы мы широко применяем сигетин вместе с раствором глюкозы (40% — 20 мл) и витамином С (300 мг) не только при угрожающем недонашивании, но и при различных осложнениях беременности, при которых можно предположить нарушение внутриутробного развития плода (поздний токсикоз беременных, изосерологическая несовместимость крови матери и плода, гипертоническая болезнь, заболевание почек и др.)<sup>1</sup>. Клинические испытания сигетина продолжаются.

#### **Прогестерон и синтетические прогестативные вещества**

Прогестерон — гормон желтого тела, продуцируется яичниками, надпочечниками и плацентой. Он необходим для поддержания беременности и обладает разносторонним действием на матку и зародыш, обеспечивая нормальное течение начальных этапов беременности.

<sup>1</sup> При сахарном диабете сигетин вводится на физиологическом растворе.

Гормон желтого тела обеспечивает процесс имплантации, оказывая влияние как на бластоцисту, подготавливая ее к внедрению в слизистую оболочку матки, так и на матку, готовящуюся принять оплодотворенную яйцеклетку, а также устанавливает определенные связи между ними (Böving, 1952—1959).

Прогестерон—синергист эстрогенов и способствует росту матки (Allen, 1939).

В сочетании с эстрогенами этот гормон увеличивает гиперемию матки и субэпителиальную дилатацию сосудистых сплетений в эндометрии (Korenchevsky, Hall, 1937; Williams, 1948).

Под влиянием прогестерона извитые артерии функционального слоя приобретают спиральную форму. Он более эффективен, чем эстрогены, в стимуляции клеточного деления, приводя к митозам в мышцах и соединительной ткани (Crandall, цит. по Williams, 1948).

Прогестерон является промежуточным продуктом биосинтеза кортикоидных гормонов, андрогенов и эстрогенов и имеет большое значение в общем гормональном балансе. Он способствует окислению эстрогенов, переходу более активных форм в менее активные. Окисленные эстрогены в свою очередь стимулируют выработку синцитием плаценты стероидных гормонов (Кватер Е. И., 1967). Если защитная роль прогестерона на ранних стадиях развития вплоть до имплантации бластоцисты в эндометрий изучена хорошо, то работ, освещающих влияние прогестерона на зародыш после имплантации и на плод не так уж много. Вместе с тем действие прогестерона зависит от количества введенного препарата и стадии развития зародыша и плода.

В. И. Бодяжина и К. Г. Роганова (1965, 1966) показали, что инъекции прогестерона крысам с 7-го по 15-й день в относительно большой дозе (100 мкг на 100 г массы) не изменяют нормальное течение беременности и постнатальное развитие потомства. Увеличение дозы препарата в 5 раз (500 мкг на 100 г массы) приводит к 100% гибели плодов. Вместе с тем установлено, что если гормон желтого тела вводить позже—с 14-го по 18-й день беременности, то все плоды оказываются живы и имеют такую же массу, как контрольные. Повреждающее действие больших (25 мг/кг) и чрезмерно больших (750 мкг/100 г) доз показано в работах Richter (1963) и М. З. Чинчарадзе и соавт. (1967).

Механизм повреждающего действия токсических доз прогестерона объясняется воздействием как на плаценту (Бодяжина В. И., 1963; Augustin, Rothe, 1956), так и на плод (Чинчарадзе М. З. и др., 1967; Castren et al., 1960; Petrelli, Forbes, 1964, и др.). Особое место в эффекте действия прогестерона занимает его способность вызывать покой матки, который обеспечивается действием препарата на различных уровнях (Персианинов Л. С. и др., 1975; Hawkins, 1974, и др.).

Прогестерон и его аналоги широко применяются при лечении недонашивания при угрожающем и привычном выкидыше, преждевременных родах, профилактически при наложении кругового шва на шейку матки по поводу истмико-цервикальной недостаточности (до и после операции). Е. И. Кватер (1961), суммируя показания к применению прогестерона, писал, что его необходимо вводить: 1) когда в самой матке имеются препятствия к ее росту (фибромиомы, хронические метриты); 2) когда матка «сенсibilизирована» к различным раздражениям (хронические воспалительные процессы женских половых органов); 3) при функциональной недостаточности яичников; 4) при инфантилизме. В двух последних группах автор рекомендовал лечение прогестероном сочетать с введением эстрогенов. Принципы комплексного гормонального лечения при привычном выкидыше, связанном с гипофункцией яичников, подробно изложено в монографии В. И. Бодяжиной с соавт. (1973), в работах И. С. Розовского (1966, 1969) и других публикациях.

Прогестерон применяется при гормональной недостаточности плаценты, главным образом для стимуляции выработки эндогенных гормонов.

Прогестерон до определенного срока беременности вырабатывается желтым телом в яичнике, затем эта функция переходит к плаценте. Причем, по мнению разных авторов, срок беременности, когда желтое тело прекращает полностью свою функцию выработки этого гормона, колеблется от 7—8 до 12—14 нед (Савченко О. Н. и др., 1976; Стрельцова Н. А., 1977; Joshimi et al., 1969; Hawkins, 1974, и др.). С ростом беременности продукция прогестерона возрастает. Если в I триместре в сыворотке крови обнаруживается 10 ng/мл прогестерона, то во II эта цифра увеличивается до 50 ng/мл, а в III его содержание составляет 100 ng/мл (Solomon, Fuchs, 1971).

Однако он очень быстро исчезает из крови. Превращения меченого прогестерона идут быстро, время полураспада его составляет 3—5 мин (Short, Eton, 1959). Через сутки после внутримышечной инъекции меченого прогестерона в крови обнаруживается только 2% от введенного количества препарата.

Гормон не концентрируется в органах-мишенях, 40% введенного радиоактивного прогестерона откладывается в жировых депо, 10% экскретируется с мочой, 5—10% с калом, часть метаболизируется или разрушается (Davis et al., 1960).

Главными продуктами метаболизма прогестерона являются прегнандиол мочи, составляющий 10% прогестерона, введенного матери, а также 6-оксигенат-стероид, 6% которого выделяется с мочой (Fotherby, 1970). Оба метаболита отражают плацентарную продукцию прогестерона. Однако в последние годы исследователи приходят к выводу, что экскреция прегнандиола с мочой имеет малое клиническое значение (Hawkins, 1974). Это объясняется большими колебаниями выделения метаболита в норме. Беременная может экскретировать от 5 до 20% прогестерона и в разные дни по-разному (Macnaughton, Greig, 1965).

Несмотря на широкое использование прогестерона при недонашивании, в связи с отсутствием длительного эффекта от его применения, необходимостью инъекций, поиски ученых устремились на изыскание таких средств, которые могли бы действовать долго. Такие препараты были синтезированы и заняли прочное место в акушерской практике: 17-альфа-гидроксипрогестерон капронат (17-ГПК), туринал, аллилэстренол (гестанон), ацетоксипрогестерон. Первый пригоден для парентерального введения, второй и третий принимаются в таблетках. 17-ГПК (венгерский гормофорт) синтезирован в 1953 г. Он имеет ряд преимуществ по сравнению с прогестероном: выраженный прогестативный эффект, длительная эффективность (около 2 нед), хорошая растворимость. 17-ГПК обладает сильным гестагенным эффектом и имеет минимальное минералокортикоидное и глюкокортикоидное действие. Препарат не обладает ни эстрогенным, ни андрогенным, ни анаболическим эффектом (Erstein, 1958). Действие его разворачивается медленно. Максимальная активность в крови наблюдается на 2-й день после введения, а в матке — на 2—4-й день

(Kiessling, Elmqvist, 1958). В плазме препарат удерживается дольше, чем прогестерон, в меньших концентрациях откладывается в жировых депо. Этого гормона значительно больше в эндометрии и миометрии, чем экзогенного прогестерона (Davis et al., 1960).

Гормофорт действует на эндометрий, вызывая в нем секреторные преобразования в железах и строме, способствует образованию спиральных артерий.

Кольпоцитологическая картина влагиалищных мазков такая же, как после введения прогестерона. Под его влиянием усиливается цитоллиз (Boschan, 1958).

Показания к его применению те же, что и прогестерона. В ИАГ АМН СССР 17-ГПК применяется для лечения функциональной истмико-цервикальной недостаточности. Эффективность лечения — 80%. Кроме того, с успехом проводится комбинированное лечение: оперативное (наложение кругового шва на шейку матки) в сочетании с введением 17-ГПК как до, так и после операции (Абрамченко В. В., 1973; Беккер С. М., Кошелева Н. Г., 1975, и др.). Имеются сообщения о применении препарата до и после абдоминальных операций (Hill et al., 1975, и др.).

Дозы 17-ГПК, рекомендуемые разными авторами, различны: от 125 мг в неделю до 125 мг в день (Ueda et al., 1959). Большинство авторов вводят препарат (125 или 250 мг) один раз в 1—2 нед. Инъекции гормона начинают в I триместре и продолжают длительное время — до 38 нед (Reinfeinstein, 1958), до родоразрешения (Hill et al., 1975). Мы применяем препарат до 34—35 нед беременности (125 мг один раз в неделю).

Эффективность 17-ГПК при лечении угрожающих абортов высока. Процент лиц, сохранивших беременность, повышался в 3 раза (Boschan, 1958). В 85% случаев удалось сохранить беременность при лечении угрожающих абортов этим препаратом (А. Г. Пашенко, 1968). Автор наблюдал под влиянием лечения увеличение экскреции эстриола и прегнандиола в моче. На основании этого он делает вывод, что препарат активизирует гестагенную функцию плаценты.

Аллилэстренол синтезирован в 1959 г. Препарат оказывает выраженное защитное действие на беременность, не вызывает вирилизации плодов-самок и не дает андрогенного эффекта. Прогестативное действие на эндометрий такое же, как у прогестерона (Madjerek et al., 1960).

Впервые для лечения угрожающего и привычного выкидыша аллилэстренол (гестанон фирмы Органон) применил Borglin (1960—1962) и получил выраженный эффект. В гистоморфологических исследованиях Szontang с соавт. (1963, 1965) показали, что после лечения аллилэстренолом в синцитиальном слое трофобласта обнаруживается гиперреактивность, чем, видимо, и объясняется стимуляция стероидогенеза. В Венгрии на химическом заводе Гедеон Рихтер были синтезированы таблетки туринала, содержащие 5 мг аллилэстренола. Исследования, проведенные венгерскими учеными, дали возможность подробно изучить свойства этого препарата. Результаты работ обсуждались на симпозиуме в Будапеште в 1975 г. Так, обнаружено, что туринал оказывает благоприятное действие при введении в ранние сроки беременности. Это связывают с усилением ферментативной деятельности децидуальной ткани и хориона под влиянием аллилэстренола. В результате действия этого препарата улучшается процесс образования плаценты, повышается функциональная активность хориона и секреция гормонов. Туринал предупреждает сокращения матки при выкидыше, а в последние месяцы беременности — при преждевременных родах и улучшает состояние плода.

Применение туринала в 24—38 нед приводит к увеличению экскреции эстриола и особенно прегнандиола. Авторы приходят к выводу, что туринал не только замещает недостаточность прогестерона, но и обладает значительной плацентотропной активностью. Биологические и биохимические свойства препарата обеспечивают лучшую плацентацию, способствуют внутриутробному развитию плода. Этим объясняется его благоприятный эффект в терапии угрожающих аборт и преждевременных родов (Дьёри Д. и др., 1973; Kiss et al., 1975; Bagdany et al., 1975, и др.).

Методики применения туринала различны. Kiss с соавт. (1975) применяют от 5 до 30 мг 3 раза в день. В дальнейшем дозы варьируют в зависимости от эффективности лечения и показаний к нему. Необходимо проводить поддерживающую терапию (1—2 таблетки в день). Лечение прекращают в 34—35 нед (Verö, Kovacs, 1965), за 3 нед до родов (Дьёри Д. и др., 1973). Длительное введение препарата животным не вызывает поражение печени и почек (Toth, 1964, 1965). Препарат широко ис-

пользуется для амбулаторного лечения больных (Dargvas, 1972; Victor, 1975).

Сторонники применения аллилэстренола одно из главных преимуществ препарата видят в том, что его можно точно дозировать и контролировать поступление необходимого количества в отличие от препаратов пролонгированного действия (гормофорт, 17-ГПК), всасывание и выделение которых из организма нельзя проверить.

По сводным данным венгерских авторов, при лечении туриналом привычных абортс процент сохраненной беременности колеблется от 73 до 89,5, при угрожающих абортс — от 86 до 91,2.

Сопоставление результатов эффективности лечения угрожающих и привычных выкидышей туриналом, гормофортом и обычными методами без гормонов выявило наилучший эффект туринала (Dargvas, 1975). Беременность удалось довести до родов соответственно в 84,4, 77,1 и 61,9% случаев.

В свете данных, приведенных в главе, посвященной экспериментальному разделу работы, где был показан большой лечебный эффект прогестерона после резких нарушений эмбриогенеза, важно выяснить, сохраняются ли эти свойства у прогестерона и его аналогов при использовании их в клинике.

Из литературы известно, что как прогестерон, так и туринал активизируют гормональную функцию плаценты, приводя к увеличению экскреции эстриола и прегнандиола.

Увеличение экскреции эстриола и прегнандиола после применения комплексного лечения (эстрогены в сочетании с прогестероном или 17-ГПК) при привычном выкидыше в 8—15 нед наблюдали И. С. Розовский (1966), В. И. Бодяжина (1973) и др.

Изучение влияния туринала на гормональную функцию плаценты, проведенное в ИАГ АМН СССР (Кошелева Н. Г., Свечникова Ф. А., 1977) показало, что под влиянием туринала, включенного в комплексную терапию недонашивания (5 мг 3 раза в день в течение 10 дней), увеличивается выделение эстриола и прегнандиола с мочой (табл. 13).

Как видно из табл. 13, после введения туринала количество эстриола в суточном количестве мочи увеличивается в первые 16 нед беременности и почти не возрастает в 16—19 нед. Экскреция прегнандиола под влия-

## Динамика экскреции эстриола и прегнандиола в суточном количестве мочи при лечении беременных женщин туриналом

Срок беременности, нед	Здоровые беременные женщины	Беременные, леченные туриналом		
		до лечения	после лечения	процент прироста экскреции эстриола
Экскреция эстриола, мг/24 ч				
До 16	1,30±0,2	1,50±0,24	2,0±1,0	33,3
16—19	2,91±0,5	2,97±1,54	3,23±1,82	8,7
20—23	9,3±0,8	5,0±1,1	6,20±1,0	24,0
24—27	11,7±0,65	6,25±1,1	7,69±1,0	23,0
28—32	14,7±1,34	6,7±0,6	8,60±0,9	28,3
Экскреция прегнандиола, мг/24 ч				
До 16	10,2±0,9	7,1±0,54	7,78±0,60	9,9
16—19	8,2±1,6	8,78±1,1	17,45±2,53	98,7
20—23	10,0±1,40	12,03±2,07	19,58±2,92	62,5
24—27	17,7±1,46	15,24±1,9	27,09±3,76	77,7
28—32	25,3±1,50	24,3±2,4	29,0±3,0	19,3

нием туринала в этот срок беременности возрастает почти вдвое. По-видимому, туринал, обладая прогестативной активностью, выполняет не только гормонозаместительную роль, но и гормоностимулирующую, т. е. обладает плацентотропным действием.

Изучение ферментативной функции плаценты по динамике термостабильной щелочной фосфатазы и окситоциназы в ИАГ АМН СССР, проведенное С. Б. Голумб, не выявило изменения этих показателей в процессе лечения.

Динамика кольпоцитогрaмм, характеризующих гормональную насыщенность организма, под влиянием лечения туриналом указывает на нормализацию течения беременности (Дьёри Д. и др., 1973). Выраженный гестагенный эффект получен также под влиянием отечественного препарата ацетооксипрогестерона (Кошелева Н. Г., 1971) (рис.25). При этом в 1½ раза увеличивается процент мазков, которые трансформируются в цитолитические. Что касается влияния на плод, то по данным гистологического, морфологического и клинического изуче-



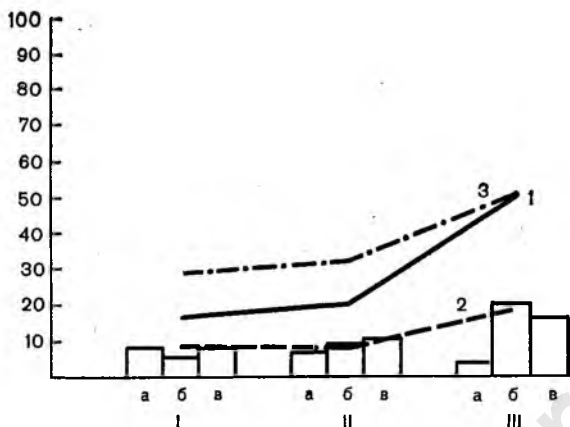


Рис. 25. Динамика кольпоцитограмм до и после лечения 17-α-ацетоксипрогестероном. Обозначения те же, что на рис. 23.

ния аллилэстренол (гестанон), примененный в течение 15 дней по 6 таблеток (30 мг) перед искусственным абортом в сроки 5—10 нед, не оказывает вредного влияния на развитие плода (Константинова Б. и др., 1975). Введение препарата в конце беременности крысам (19—21-й дни) приводит к перенашиванию, затяжным родам и повышает внутриутробную смертность. Однако он не влияет на лактацию и не подавляет материнский инстинкт. Его введение во время беременности не оказывает влияния на гипоталамогипофизарную систему потомства (Дьёри Д. и др., 1973). Часть авторов фиксируют внимание на увеличении массы новорожденных после приема туринала. Так, если после введения на 10—12-й день беременности крысам 2,5 мг гормофорта средняя масса новорожденных такая же, как в контрольной группе, то прием туринала с 10—12-го дня до родов по 0,25 мг (всего 2,5 мг) приводит к увеличению средней массы новорожденных в 1½ раза (Pushkach, Herz, 1975). Увеличение средней массы детей при рождении после приема туринала наблюдали и другие авторы. По данным Sas с соавт. (1965), каждый четвертый ребенок весил более 3500 г. В более поздней работе (1975) автор подтвердил эти данные. Сопоставление массы тела детей после приема в первой половине беременности разных

гестагенов, проведенное нами, не выявило существенных различий между ними.

Следует подчеркнуть, что в литературе нет указаний на нарушение половой дифференцировки после применения прогестерона (Бодяжина В. И. и др., 1973), 17-ГПК-гормофорта (Пашенко А. Г., 1968; Абрамченко В. В., 1973), туринала (Дьёри Д. и др., 1973; Vero, 1975; Kiss et al., и др.). Что касается состояния новорожденных, то, по данным А. Г. Пашенко (1968), В. В. Абрамченко (1973), они не отличались от контрольных.

Особый интерес представляет частота перинатальной смертности после применения прогестерона и его аналогов. В литературе имеются сообщения об уменьшении частоты гибели плодов и новорожденных у лиц, получающих эти препараты. Так, В. И. Бодяжина с соавт. (1973) после включения в комплексное лечение привычных выкидышей, вызванных гипофункцией яичников, прогестерона и эстрогенов добились снижения перинатальной смертности до 1,9%. Частота внутриутробной гибели плодов на всех лечившихся по поводу угрожающего или привычного аборта гормофортом (17-ГПК) составила 3,4%, из них у одного ребенка порок развития, а при лечении туриналом — 3,7%, из них у двух детей пороки развития (Vero, 1975).

Сопоставление частоты перинатальной смертности при использовании в комплексном лечении угрожающего прерывания беременности различных гестагенных препаратов, проведенное нами, представлено на рис. 26. После применения в комплексном лечении угрожающего недонашивания различных гестагенных препаратов, направленных наряду со снятием угрожающего недонашивания на активацию репаративных способностей плода, частота перинатальной смертности различна. Анализируя полученные результаты, можно сказать, что все гестагенные препараты были эффективны.

Наибольшей эффективностью обладали прогестерон и сочетание его с витамином Е (см. рис. 26). Близкие результаты были получены при введении 17-ГПК. Менее эффективным оказался прегнин, еще менее — туринал и витамин Е. Однако и эти показатели были достоверно статистически меньше, чем в тех случаях, в которых лечение проводилось без гестагенов или витамина Е (последний столбик на рисунке). Вместе с тем при оценке эффективности указанных медикаментозных средств,

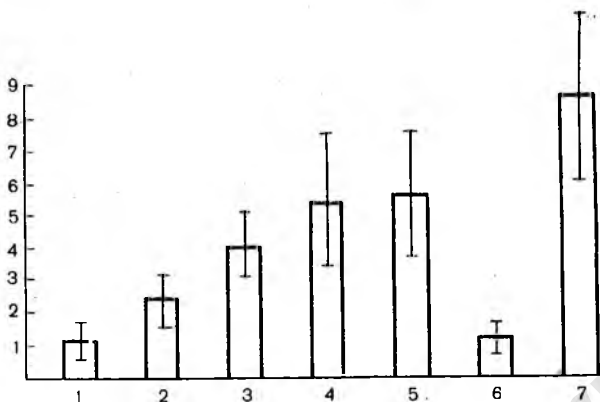


Рис. 26. Перинатальная смертность при комплексном лечении угрожающего недонашивания с использованием различных препаратов. По оси ординат — проценты; 1 — прогестерон; 2 — 17-а-окси-прогестерон-капроат; 3 — прегнин; 4 — туринал; 5 — витамин Е; 6 — прогестерон в сочетании с витамином Е; 7 — лечение без гормонов и витамина Е.

надо полагать, имели значение не только их фармакологические особенности, но также и характер основной причины угрожающего недонашивания. Хотя в комплексном лечении назначаемые медикаментозные средства сочетались с другими мероприятиями, направленными на снятие угрозы недонашивания, тем не менее далеко не во всех случаях удавалось определить вредное воздействие причины, вызвавшей недонашивание.

Таким образом, исходя из приведенных данных эксперимента и клиники, можно заключить, что прогестерон и его аналоги оказывают благоприятное действие на плод и могут применяться в акушерской практике с целью активации восстановительных процессов плода.

### Витамины Е

В предыдущей главе было показано, что в эксперименте витамин Е (токоферол) обладает профилактическим и лечебным действием при нарушении развития плода в ранние сроки беременности. Он нашел широкое применение при лечении недонашивания и других осложнений беременности (Беккер С. М., 1961, 1975; Персианов Л. С., 1962; Пластунов А. Б., 1962; Zenisek et al., 1969; Kliment et al., 1976).

Витамин Е оказывает специфическое действие на репродуктивную систему. Недостаток витамина Е у экспериментальных животных может привести к резорбции или недоразвитию зародышей, образованию уродств; недоразвитие эмбрионов сопровождается недоразвитием плаценты и задержкой ее васкуляризации, образованием кровоизлияний, некроза и др. (Кудряшов Б. А., 1940, 1948; Evans et al., 1927; Mason, 1944; Cheng et al., 1957, 1959).

Витамин Е предохраняет зародыш от повреждения преднизолоном, который приводит к 100% гибели эмбрионов. Параллельное с преднизолоном введение  $\alpha$ -токоферола резко уменьшает смертность плодов (Roberti, 1965).

Имеются мнения, что витамин Е потенцирует активность прогестерона, эстрогенов и гонадотропных гормонов (Кватер Е. И., 1964, 1967; Mason, 1944; Sjeng, 1957). Он является синергистом витамина А и помогает утилизации его тканями (Mason, 1944).

Воздействие витамина Е на организм осуществляется через диэнцефалогипофизарную систему. Регулируя обмен веществ, он действует главным образом на межклеточный обмен. Токоферол нормализует функцию передней доли гипофиза, продуцирующей гонадотропные гормоны. Считают, что витамин Е участвует в определенной фазе жирового обмена, имеет отношение к креатиновому обмену, регулирует окислительные процессы в мышечных клетках, понижая их. Предполагают, что этот витамин необходим для синтеза ядерного хроматина или для поддержания его нормального физико-химического состояния (Mason, Boyer, 1949; Лесоq, 1949, и др.). При дефиците витамина значительно увеличивается количество холестерина и общих жиров, снижается мышечный гликоген (Mason, 1944). Akasu, Tateno (1966) считают, что главным в действии витамина Е является его способность снижать уровень холестерина. Л. В. Кныш (1967) полагает, что витамин Е обладает антисклеротическим действием.

С ростом беременности содержание витамина Е в сыворотке крови увеличивается (Vaugamo, 1949; Kramer, 1959), а при угрожающих абортах уменьшается (Тимошенко Л. В., Попова А. С., 1970). Представляет интерес вопрос о прохождении токоферола через плаценту. Мнения исследователей по этому поводу расходятся. Некото-

рые авторы делают вывод о плохой проницаемости плаценты для токоферола (Покровский А. А., Абрамов А. А., 1966; Gullickson, 1949, и др.). Другие считают, что токоферол легко проходит через плаценту к плоду и даже накапливается в ней (Abderhalden, 1944; Varangot, 1946; Neuwlet, 1949). Э. Говорка (1970) пишет, что естественный витамин Е не проходит через плацентарный барьер, а синтетический препарат проходит.

Имеются данные, что эритроциты крыс с дефицитом витамина Е легко подвергаются гемолизу, а применение витамина Е у них предотвращает распад эритроцитов (György, Rose, 1949; György, Cogan, Rose, 1952).

Есть сведения о том, что витамин Е приводит к увеличению содержания гликогена в плаценте, усиливает гликолиз, повышает потребление кислорода плацентой (Kovacsovics et al., 1959).

Л. В. Кныш (1966, 1967, 1968) показал, что под влиянием витамина Е регрессивные изменения в плаценте в конце беременности, обозначаемые как «старение» ее, выражены меньше. Васкуляризация створочных ворсин увеличивается, фиброзные изменения в строме терминальных ворсин меньше, чем у контрольных женщин, не получающих витамин Е. Гистохимические исследования, проведенные автором, привели его к мнению, что этот витамин повышает физиологическую активность плаценты.

Уровень прегнандиола в моче у женщин с угрожающим абортom после применения витамина Е не изменяется, однако резко повышается экскреция хорионического гонадотропина (Мирсагатова Р. С., 1952; Мирсагатова Р. С., Шейнерман М. Д., 1957), увеличивается выделение эстрогенов с мочой и нормализуется соотношение фракций 17-кетостероидов (Бархатова Г. П., Плодовская Л. А., 1961).

В клинике витамин Е часто применяется вместе с другими препаратами, особенно гестагенами, действие которых он усиливает. Имеются данные об идентичном действии витамина Е и прогестерона на сократительную деятельность матки.

В эксперименте на небеременных крольчихах было показано, что после введения витамина Е по 15 мг в течение 10 дней, так же как после введения прогестерона по 5 мг, наблюдается снижение тонуса, амплитуды и частоты сокращений матки. Отмечено также снижение

чувствительности матки к питуитрину (Пластунов А. Б., 1962). Благоприятный эффект сочетанного применения этих двух препаратов был показан автором и в клинике, где он получил в 86,1% случаев эффект при лечении недонашивания.

Что касается влияния на плод, то имеются данные об увеличении массы новорожденных при длительном применении витамина Е у беременных животных (Кочелева Н. Г., 1969, 1971). Однако на клиническом материале это не подтвердилось. Вместе с тем перинатальная смертность несколько уменьшается. Наилучший эффект получен при сочетании витамина Е с прогестероном (см. рис. 26).

### β-Миметики

К средствам, улучшающим маточно-плацентарный кровоток, относятся β-мимические средства, изучение которых активно проводится в последние годы.

Матка человека является своеобразным органом, в котором в зависимости от преобладания эстрогенового или прогестеронового влияния активизируются α- или β-рецепторы (Miller, Marschall, 1965; Miller, 1967). Под влиянием эстрогенов стимулируются α-рецепторы, под действием прогестерона — β-рецепторы.

В эксперименте на овцах Frank, Greiss (1972) показали, что адренергическая реактивность сосудов с наступлением беременности существенно не изменяется и на стимуляцию β-рецепторов отвечает расширением сосудов. Плацентарные сосуды мало чувствительны к α-стимуляции и хорошо восприимчивы к α-блокаде. Это является защитным механизмом, ограждающим плод от стрессовых воздействий.

В акушерстве применяются различные β-мимические средства для лечения угрожающего прерывания беременности: партусистен (фенотерол, беротек, Th-1965а), сальбутамол, алуpent (орсипрепамин, метапротеренол), ритодрин, дилатол (нимурин), изопротеренол, изоксуприн (дувадилан) и др. Лечение обычно начинают с длительной внутривенной инфузии препарата, которая затем заменяется приемом таблеток или внутримышечными инъекциями. При слабых схватках терапию иногда начинают с приема таблеток.

Большинство авторов используют  $\beta$ -миметики при угрожающих преждевременных родах. Вместе с тем имеются сообщения о применении этих препаратов при угрожающих выкидышах (Дьёри Д. и др., 1973; Валуцкене А., Венцкаусас А., 1976; Chiori, Maffaco, 1962).

Изоксуприн, первое  $\beta$ -стимулирующее средство, использованное в акушерстве для лечения угрожающих аборт, применил Leer (1963). Задержку маточных сокращений при инфузии этого препарата в сроки от 10 до 20 нед беременности наблюдал Hawkins (1964). В последующем в ранние сроки беременности применялись и другие препараты. Так, Bärmig, Krzoska (1976) привели результаты лечения 63 женщин с угрожающим аборт при сроке 6—16 нед препаратом Th-1165a (партусистеном). Препарат применялся перорально (по 5 мг в сутки) в сочетании с изоптином или внутривенно (1 мг партусистена и 80 мг изоптина капельно со скоростью 10—30 капель, в минуту). Своевременными родами беременность закончилась у 40 женщин.

Наряду с главным показанием для использования  $\beta$ -стимулирующих средств — снятие схваток при угрозе прерывания беременности — они нашли применение и в других случаях. Так, эти препараты применяются перед наложением циркулярного шва на шейку матки по поводу истмико-цервикальной недостаточности и во время этой операции, при гинекологических операциях во время беременности (например, миомэктомии), акушерских операциях в родах (акушерский поворот, извлечение плода) и др. (Kowpska, Seidenschnur, 1973; Schmidt, Hirdes, 1973, 1974).

Представляет интерес использование токолиза как средства, создающего оптимальные условия для плода перед операцией кесарева сечения. В этих случаях наблюдается нормализация частоты сердцебиения плода, кислотно-щелочного состояния (Schmidt, Hirdes, 1973, 1974; Sani et al., 1975).

Однако не всегда под действием  $\beta$ -миметиков наблюдается нормализация сердцебиения плода. Иногда после их введения наступает тахикардия (Gagliardi et al., 1975; McDevitt et al., 1975; Gargiulo et al., 1976, и др.). Вместе с тем имеются сообщения, что введение  $\beta$ -миметиков беременным и роженицам приводит к достоверному уменьшению дыхательных расстройств у новорожденных (Duran-Sancher et al., 1976).

Благоприятное действие  $\beta$ -миметиков на плод объясняется как созданием покоя матке, так и стимуляцией гормональной функции плаценты (Bellmann et al., 1976; Lehman, 1976; Ruckhäberle K., Ruckhäberle B., 1976, и др.), которая в значительной степени зависит от улучшения маточно-плацентарного кровообращения под влиянием токолитических средств (Brotanek, Hodr, 1967; Brettes et al., 1975; Rondinelli, Vangelista, 1975, и др.). Однако наряду с улучшением маточно-плацентарного кровообращения в материнском организме одновременно может нарушиться сердцебиение плода. Так, при введении  $\beta$ -мимических средств непосредственно плоду овцы Joelsson с соавт. (1972) наблюдали у него тахикардию и снижение артериального давления. Параллельное изучение кровообращения матери и плода у овец в конце беременности показало, что при введении средних доз партусистена или ритодрина действие препаратов на кровообращение благоприятное. При применении больших доз наступают гемодинамические нарушения в состоянии матери, уменьшение маточного кровотока и ухудшение в состоянии плода (Wernicke et al., 1975; Klunhout et al., 1975).

Сходные результаты были получены при изучении маточно-плацентарной гемодинамики с помощью радиоактивного индия-113 у людей (Rondinelli, Vangelista, 1975; Lang et al., 1976; Guikovaty et al., 1976, и др.).

Сопоставление степени влияния на сердечную деятельность матери и маточно-плацентарный кровоток различных  $\beta$ -миметиков (партусистена-фенотерола, ритодрина и буфенина) с помощью меченого индия показало следующее. Максимальное усиление маточно-плацентарного кровотока наблюдалось при введении фенотерола. Минимальным оно было при инфузии буфанола. После прекращения инфузий все параметры обычно возвращались к исходным величинам (Lippert et al., 1975).

Loulssoon с соавт. (1976), проведя опыты на макаках резусах и определяя оксигенацию плода при введении  $\beta$ -стимуляторов с помощью меченого индия-113, фиксируют внимание на том, что при введении этих препаратов из-за перераспределения крови в организмах матери и плода может наступить уменьшение оксигенации плода.

При использовании любых фармакологических средств важным является вопрос о побочных влияниях



препаратов. В литературе имеется довольно много сообщений о побочных действиях  $\beta$ -миметических средств. Чаще всего встречаются указания на нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. Кроме изменений сердечно-сосудистой системы, могут быть и другие побочные явления — тремор пальцев рук, озноб, тошнота и рвота, головная боль, легкая возбудимость, потливость, метеоризм и запоры. Для развития побочных явлений имеет значение методика применения препаратов. При приеме ритодрина внутрь побочные явления встречаются значительно реже, чем при инфузиях (Richter et al., 1975). Разработка специальной методики введения сальбутамола и фенотерола дала возможность Lupell с соавт. (1976) почти полностью избежать осложнений при введении этих препаратов.

Для исключения побочных эффектов в настоящее время рекомендуется одновременно с  $\beta$ -миметиками, подавляющими сократительную деятельность матки, вводить  $\beta$ -блокатор изоптин, который угнетает побочные явления со стороны сердечно-сосудистой системы. В эксперименте на мышце матки было показано, что изоптин повышет токолитический эффект  $\beta$ -миметиков.

В последнее время появились работы, отражающие неблагоприятное влияние на функцию почек и электролитный обмен токолитических препаратов (Kords et al., 1976; Scheitza et al., 1976, и др.).

Противопоказанием к применению  $\beta$ -миметиков должны быть кровотечения при беременности, так как большинство из этих препаратов приводит к снижению артериального давления. Кроме того, переполнение матки кровью при аномалиях развития плаценты или преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты нежелательно. Соматические противопоказания должны включать сердечно-сосудистые заболевания, учитывая механизм действия стимулирующих препаратов; сахарный диабет, так как имеются исследования, в которых были обнаружены нарушения углеводного обмена (Unbehaun et al., 1974; 1975; Mello, 1975; Lunell et al., 1976; Picenelli et al., 1975) и нарушения свертывающей системы крови (Stosiek, Wiest, 1976).

Заканчивая анализ литературы, касающейся применения  $\beta$ -миметических средств в акушерстве как с целью остановки преждевременной сократительной деятельности матки, так и для профилактики нарушений состоя-

Медикаментозные средства, применяемые с целью восстановления состояния плода, нарушенного в процессе внутриутробного развития

Название средства	Методика применения			Срок беременности при начале применения препарата	Исочные действия	Противопоказания	Преимущества препарата	Недостатки препарата
	способ введения	дозы в день	длительность лечения					
Сигетин	в/в, в/м	10—20 мг	10 дней	После 12 нед	Нет	Преждевременная отслойка плаценты, наличие схваток	Быстрога действия	Кратковременность действия
Прогестерон	в/м	5—25 мг	7—10 дней	С первых недель беременности	Аллергические реакции, гипертрихоз	Гиперфункция коры надпочечников	Быстрога начала действия	Кратковременность действия Плохо рассасывается
Оксипрогестерона капронат	в/м	65—125 мг	3—4 нед	С 8—9 нед	То же	То же	Возможность редкого введения из-за пролонгирования	Замедленное начало действия

(гормо- форт)	неделю				ваниго действия (через 1—2 дня после введения)
Алтоокси- прогестерон	10—15 мг	7—10 дней	С 8—9 нед	Аллерги- ческие ре- акции	Возможность применения в ам- булаторных ус- ловиях
Туринал (алилэст- ренол, ге- станон)	10—30 мг	7—10 дней	С первых недель бе- ременности	Нет	То же
Витамин Е (токоферол ацетат)	10—15 мг	20—30 дней	С первых недель бе- ременности	Индивиду- альная не- переноси- мость	Возможность длительного применения Возможность применения в амбулаторных условиях
β-Миме- тики	1—5 мг	7—10 дней	С 8—9 недель	Тахикар- дия, паде- ние арте- риального давления и др.	Плохо рас- сасывается при инъек- циях Неприятный вкус
				Заболевания сердца, сахар- ный диабет, кровоотечешие	Быстрога начала действия Много бо- чных дей- ствий Необходи- мость по- стоянного контроля

ния плода, следует сказать, что успех применения этих веществ в значительной степени зависит от характеристики препарата, методики его применения и особенно от количества вводимого вещества, т. е. от доз. Малые и средние дозы оказывают благоприятный эффект, большие — отрицательный.

Таким образом, приведенные в этой главе данные дают основание считать, что при нарушениях внутриутробного развития плода в первую половину беременности возможно и целесообразно применение воздействий, способствующих нормализации состояния плода и предупреждающих перинатальную заболеваемость и смертность. Но вместе с тем они показывают, что общие принципы и частные вопросы перинатальной медицины еще находятся в самом начале своего научного развития. Поиски новых методов продолжаются. В заключение приводим сводную таблицу (табл. 14), в которой показаны преимущества и недостатки медикаментозных средств, применяемых с целью восстановления состояния плода, нарушенного в процессе внутриутробного развития при той или иной патологии материнского организма.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные патологические процессы в материнском организме отражаются на маточном кровотоке, что очень часто является непосредственной причиной нарушения эмбриогенеза.

На основании данных литературы и собственных исследований можно прийти к выводу, что одним из главных методов профилактики перинатальной заболеваемости и смертности при повреждении зародыша и плода является стимуляция процессов естественной репарации, имеющейся у внутриутробного плода. С этой целью можно использовать как специфические средства, направленные на патологический процесс (например, согревание охлажденных беременных животных), так и неспецифические — медикаментозные, улучшающие маточно-плацентарное кровообращение. Таким средством оказался отечественный препарат сигетин.

Лечебный эффект сигетина прежде всего был проверен в условиях экспериментальной патологии, так как в этом случае можно было точно учитывать результаты. Чтобы исключить какую-либо видовую специфичность реакции на сигетин и специфическое влияние препарата при каком-то определенном патологическом процессе, исследование было проведено на двух видах животных и при двух формах экспериментальной патологии с различным механизмом и природой действия патогенных факторов, а именно: при дозированном перегревании крыс до температуры тела  $41^{\circ}\text{C}$  и выше и при острой кровопотере (30% общей массы крови) у кроликов. В результате этих вмешательств в критические периоды развития плода наступали существенные нарушения антенатального и постнатального развития.

Лечебное действие сигетина оказалось очень значительным. Введение препарата в течение 3 дней после таких сильных воздействий, как перегревание крыс или острая кровопотеря у кроликов, приводит к снижению внутриутробной гибели плодов, увеличивается масса плодов и размеры плацент, плоды в конце развития становятся более устойчивыми к полному кислородному голоданию, значительно повышается выживаемость новорожденных.

Благоприятные результаты получены также при использовании с целью повышения репарационных способностей плода после нарушений эмбриогенеза, широко применяемых в акушерстве для лечения недонашивания прогестерона и витамина Е.

В проведенных исследованиях особенно интересным для практики нам кажется то, что экспериментальное патогенное воздействие было применено в очень ранние сроки беременности, а понижение сопротивляемости проявилось в значительном повышении гибели новорожденных, живших в таких же условиях, как контрольные животные.

Таким образом, состояние новорожденных, которое, как известно, в значительной степени зависит от нарушений в течении второй половины беременности и в родовом акте, оказывается в ряде случаев имеет очень тесную связь с патогенными факторами, действующими в ранние сроки беременности.

Важным является и то, что результаты воздействия можно изменить, применяя средства, уменьшающие последствия вредного влияния на беременное животное. Так, после перегревания крыс в период плацентации до ректальной температуры  $41^{\circ}\text{C}$  и выше крысята погибают в первую неделю жизни в  $\frac{1}{3}$  случаев, а после острой кровопотери у кроликов умирают почти все крольчата. Если же после патогенных воздействий с лечебной целью вводится сигетин, то гибель новорожденных уменьшается вдвое. Это положение нашло подтверждение и в клинических наблюдениях. После угрожающего аборта, перенесенного женщиной в ранние сроки беременности, увеличивается частота недонашивания и перинатальной смертности, возрастают процент врожденных пороков развития плода и заболеваемость детей в ближайшем и отдаленном будущем. Применение медикаментозного лечения (сигетин, прогестерон, 7-альфа-ок-

сипрогестерон капронат, витамин Е и др.) с целью повышения жизнедеятельности плода, поврежденного при угрожающем аборте, привело к благоприятным результатам: уменьшилась частота недонашивания и асфиксий новорожденных, дети чаще рождались с высокими оценками (10—8) по шкале Апгар, уменьшалась перинатальная смертность, увеличилась масса тела детей.

Таким образом, данные литературы и наши исследования показывают, что отклонения от нормы в раннем эмбриогенезе в связи с патологическим состоянием матери являются очень частой причиной последующих нарушений развития организма. Этот период должен привлечь пристальное внимание акушеров и привести к психологической перестройке, с тем чтобы в ряде случаев применять лечебные средства тогда, когда мать уже совершенно выздоровела. Полученные результаты обнаружили возможность длительного нарушения эмбриогенеза после кратковременных патологических воздействий в тот период, когда материнский организм практически является нормальным. В работе показано не только наличие такой диссоциации, но и некоторые пути ее устранения. Совершенно безвредными мероприятиями можно снизить в несколько раз смертность новорожденных и обеспечить рождение близкого к норме потомства (по морфологическим и физиологическим признакам).

Дальнейшая более полная разработка этой большой проблемы может быть произведена только при участии широкого круга исследователей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ананци Л. В.* Исходы родов для матери и плода при осложнении беременности угрозой выкидыша.— *Вопр. охр. мат.*, 1970, № 11, с. 68—71.
- Андреева Е. И.* Клинико-анатомический анализ основных причин ante-, intra- и постнатальной гибели плодов и новорожденных.— *Педиатрия*, 1974, № 9, с. 24—29.
- Аничков С. В.* Сигетин.— В кн.: Сигетин.— Л.: Медицина, с. 3—5.
- Арист И. Д.* Гормональная кольпоцитология.— Киев: Здоров'я, 1967.
- Баранов В. Г., Беккер С. М., Уголева С. В.* Сахарный диабет и беременность (влияние сахарного диабета на течение и исход беременности и родов).— *Пробл. эндокринолог.*, 1975, № 2, с. 3—7.
- Баркова (Ионенко) М. Х.* Влияние на плод глюкозы и сигетина при позднем токсикозе беременных, гипертонической болезни и резус-конфликте.— *Акуш. и гин.*, 1971, № 10, с. 32—35.
- Беккер С. М.* Причины и профилактика недонашивания беременности. Под ред. С. М. Беккера и С. Г. Хаскина.— В кн.: Женская консультация.— М.: Медгиз, 1961, с. 33—42.
- Беккер С. М.* Внутриутробная инфекция.— М.: Медгиз, 1963.
- Беккер С. М.* Патология беременности.— Л.: Медицина, 1975.
- Беккер С. М., Кошелева Н. Г.* Некоторые вопросы патогенеза, клиники и терапии угрожающих преждевременных родов.— *Вопр. охр. мат.*, 1975, № 7, с. 73—79.
- Березовская Л. К., Константинова Н. Н.* О механизме действия сигетина.— *Вопр. охр. мат.*, 1976, № 9, с. 87.
- Бодяжина В. И.* Вопросы этиологии и профилактики нарушений развития плода.— М.: Медгиз, 1963.
- Бодяжина В. И.* О критических периодах развития плода человека.— В кн.: Очерки по физиологии плода и новорожденного.— М.: Медицина, 1966, с. 31—41.
- Бодяжина В. И., Любимова А. И., Розовский И. С.* Привычный выкидыш.— М.: Медицина, 1973.
- Бодяжина В. И., Кирющенков А. П.* Некоторые вопросы проницаемости плаценты в системе мать — плод. Под ред. Л. С. Персианнинова.— В кн.: Плод и новорожденный.— М.: Медицина, 1974, с. 29—36.
- Брусилловский А. И.* Функциональная морфология плацентарного барьера человека.— Киев: Здоров'я, 1976.
- Булиенко С. Д., Фоге П. И., Степанов Г. И.* Активность тимус-зависимых лимфоцитов при нормальном течении и спонтанном прерывании беременности.— *Акуш. и гин.*, 1976, № 5, с. 50—53.
- Ванина Л. В.* Беременность и роды при пороках сердца.— М.: Медицина, 1971.
- Гармашева Н. Л.* Проблема взаимосвязи матери и плода.— *Вестн. АМН СССР*, 1962, № 11, с. 19—22.
- Гармашева Н. Л.* Плацентарное кровообращение.— Л.: Медицина, 1967.
- Гармашева Н. Л.* Физиологическая и лечебная регуляция маточно-плацентарного кровообращения.— *Вестн. АМН СССР*, 1972, № 11, с. 22—30.
- Гармашева Н. Л.* Взаимосвязанные гемодинамические процессы в организме матери и плода и их регуляция.— *Акуш. и гин.*, 1977, № 5, с. 9—12.



- Додор А. А.* Значение инфекционных заболеваний матери в разные сроки беременности для течения и исхода беременности и родов. Под ред. С. М. Беккера.— В кн.: Внутриутробная инфекция.— Л.: Медицина, 1963, с. 218—223.
- Дыбан А. П.* Некоторые актуальные задачи экспериментальной тератологии.— Вестн. АМН СССР, 1967, № 1, с. 18—30.
- Егорова А. П., Степанова Г. Н.* Инфекция мочевыделительной системы у беременных женщин и ее влияние на плод.— Вопр. охр. мат., 1970, № 9, с. 63—68.
- Елагина Л. В.* Применение сигетина для лечения внутриутробной асфиксии плода.— Акуш. и гин., 1966, № 11, с. 45—47.
- Желоховцева И. Н.* Гинекологические заболевания матери как причина, predisposing к недоношенности и перинатальной патологии.— Акуш. и гин., 1972, № 9, с. 42—44.
- Жемкова З. П., Топчиева О. И.* Клинико-морфологическая диагностика недостаточности плаценты.— Л.: Медицина, 1973.
- Игнатьева Р. К.* Вопросы статистики недоношенности.— М.: Медицина, 1973.
- Калинина Н. А.* Последствия воздействия ионизирующей радиации во время беременности.— Л.: Медгиз, 1963.
- Кандидозы беременных и фильтрующиеся формы кандиды.* (Ярцева Л. Д., Топленинова К. А., Егоренкова А. Н., Чуранова З. И.)— Вопр. охр. мат., 1976, № 5, с. 75—78.
- Кватер Е. И.* Гормональная диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии.— М.: Медицина, 1967.
- Клосовский Б. Н., Космарская Е. Н.* Ранние и отдаленные изменения в головном мозге при разных формах асфиксии.— Вестн. АМН СССР, 1969, № 1, с. 18—25.
- Кныш Л. В.* О влиянии витамина Е на плаценту и плод.— Акуш. и гин., 1968, № 9, с. 30—34.
- Константинова Н. Н., Кошелева Н. Г.* Лечение внутриутробной асфиксии плода внутривенным введением рожегине сигетина.— Акуш. и гин., 1966, № 1, с. 20—22.
- Коева-Славкова Н.* Смертность недоношенных детей. Под ред. Н. Коевой-Славковой и Е. Новиковой.— В кн.: Недоношенные дети.— София; Медицина и физкультура, 1971, с. 242—253.
- Кошелева Н. Г.* Влияние прогестерона, витамина Е и сигетина на эмбриогенез при экспериментальных его нарушениях.— Акуш. и гин., 1969, № 4, с. 32—36.
- Кошелева Н. Г.* Применение сигетина в ранние сроки беременности (экспериментальное исследование).— Вопр. охр. мат., 1970, № 3, с. 72—74.
- Кошелева Н. Г.* Применение сигетина для профилактики перинатальной смертности и заболеваемости после осложненного течения первой половины беременности (экспериментальные и клинические данные).— Акуш. и гин., 1971, № 3, с. 40—43.
- Кошелева Н. Г., Трипольская Н. А.* Репарационные процессы после нарушения ранних стадий эмбриогенеза.— В кн.: Гипоксия плода и новорожденного.— Л.: Медицина, 1964, с. 21—28.
- Кошелева Н. Г., Трипольская Н. А., Щербаченко Г. А.* Действие сигетина при нарушениях эмбриогенеза в период плацентации (экспериментальное исследование).— Акуш. и гин., 1967, № 12, с. 7—10.
- Лебедева И. М.* Развитие плодов в условиях постгеморрагической анемии беременных крыс.— Вопр. охр. мат., 1971, № 9, с. 51—55.

- Левинсон Л. Л.* Методы оценки состояния плода во время беременности.— Л.: Медицина, 1975.
- Малинин А. И.* Предлежание и преждевременная отслойка плаценты.— В кн.: Многоплодное родоустройство по акушерству и гинекологии.— Т. III, кн. 2.— М.: Медицина, 1964, с. 233—295.
- Новиков Ю. И., Слозина Н. М., Кононова Е. С.* Аномалии хромосом и невынашивание беременности.— Акуш. и гин., 1976, № 12, с. 32—35.
- Овчинникова Г. А., Пигина Т. В.* Лечение сигетинном отставания в развитии плодов, вызванного у кролика ишемией матки.— Акуш. и гин., 1975, № 2, с. 58—60.
- О причинах самопроизвольного выкидыша.* (Петров-Маслаков М. А., Майзель Е. П., Азарова В. Я. и др.) — Вопр. охр. мат., 1972, № 7, с. 58—63.
- Основные закономерности проницаемости плаценты.* (Бодяжина В. И., Кирющенко А. П., Красильникова А. Я., Федермессер К. М.) — Акуш. и гин., 1969, № 6, с. 3—10.
- Пан А. Г.* Токсоплазмоз у беременных.— Киев: Здоровья, 1972.
- Персианинов Л. С.* Профилактика и лечение при недонашивании беременности. Под ред. Л. С. Персианинова.— В кн.: Женская консультация.— Минск.: Гос. изд. БССР, 1962, с. 111—126.
- Персианинов Л. С.* Предлежание плаценты.— В кн.: Акушерский семинар, том 1.— Ташкент: Медицина, 1973, с. 219—282.
- Персианинов Л. С., Железнов Б. И., Богоявленская Н. В.* Физиология и патология сократительной деятельности матки.— М.: Медицина, 1975.
- Петров-Маслаков М. А., Климец И. И.* Перинатальная смертность.— Л.: Медицина, 1965.
- Петров-Маслаков М. А., Репина М. А.* Развитие детей, страдающих врожденными уродствами.— В кн.: Влияние осложнений беременности и родов на здоровье детей первых лет жизни.— Л.: Медицина, 1966, с. 185—200.
- Пути изучения функционального состояния плаценты человека.* (Василевская Н. Л., Жахова З. Н., Белокуров О. Г., Голумб С. Б.) — Вестн. АМН СССР, 1972, № 11, с. 30—37.
- Пухнер А. Ф., Козлова В. И.* Вирусные заболевания гениталий.— М.: Медицина, 1975.
- Результаты комплексного лечения больных, страдающих невынашиванием беременности.* (Майзель Е. П., Кононова Е. С., Башмакова М. А. и др.) — Вопр. охр. мат., 1976, № 11, с. 59—62.
- Ритова В. В.* Роль вирусов в перинатальной и постнатальной патологии человека.— М.: Медицина, 1976.
- Роль микоплазменной инфекции в генезе спонтанных аборттов.* (Башмакова М. А., Солдатов В. М., Кононова Е. С., Степанова Г. Н.) — Вопр. охр. мат., 1971, № 3, с. 67—70.
- Светлов П. Г.* Проблемы патогенеза наследственных и ненаследственных нарушений нормы развития в свете общих закономерностей онтогенеза.— Вестн. АМН СССР, 1962, № 11, с. 13—18.
- Семенова К. А., Мастюкова Е. М., Смуглин М. Я.* Клиника и реабилитационная терапия детских церебральных параличей.— М.: Медицина, 1972.
- Теоретические предпосылки к применению сигетина в акушерской клинике.* (Гармашева Н. Л., Василенко М. Е., Ионенко М. Х. и др.) — Акуш. и гин., 1966, № 1, с. 12—18.

- Тер-Григорова Е. Н., Тер-Григорьев В. С.* Врожденный вирусный гепатит.— М.: Медицина, 1967.
- Тимеков В. Д., Бочков Н. П.*— Социальные проблемы генетики человека. Под ред. Царегородцева Г. И.— В кн.: Общество и здоровье человека.— М.: Медицина, 1973, с. 102—112.
- Трипольская Н. А.* Влияние эстрадиол-дипропионата и сигетина на переход уранина от матери к плоду.— Акуш. и гин., 1972, № 5, с. 71—72.
- Уллубиева Д. М.* О лечебном и профилактическом применении сигетина при внутриутробной асфиксии плода.— Вопр. охр. мат., 1966, № 7, с. 73—77.
- Фридлянд И. Г.* Гигиена женского труда.— Л.: Медицина, 1975.
- Фридман И. А., Кустаров Н. П.* Люминесцентные цитологические исследования в акушерско-гинекологической практике.— Л.: Медицина, 1974.
- Фролова О. Г.* Перинатальная смертность и факторы, влияющие на ее уровень.— В кн.: Плод и новорожденный. Под ред. Л. С. Персианинова.— М.: Медицина, 1974, с. 199—206.
- Фролова О. Г., Бархатова Г. П., Янкова М. Ф.* О путях снижения перинатальной смертности.— Акуш. и гин., 1976, № 11, с. 35—38.
- Черных А. М., Александров П. Н.* О тератогенном действии химических (лекарственных) веществ.— М.: Медицина, 1969.
- Черный В. Н.* Влияние сигетина на сократительную деятельность матки.— Вопр. охр. мат., 1967, № 10, с. 56—59.
- Чиркова Л. О., Полонська Е. Д.*— Прирождені аномаліі розвитку у недоношених дітей.— Пед. акуш. и гин. (Укр.), 1970, № 2, с. 46—49.
- Школьник Б. И., Костенко О. Р., Бенюмов В. М.* Плод и новорожденный при гипертонической болезни у матери.— Киев: Здоров'я, 1976.
- Этиология и патогенез спонтанных выкидышей и разработка дифференцированной комплексной терапии.* (Кононова Е. С., Майзель Е. П., Егорова А. П. и др.) — Вопр. охр. мат., 1975, № 3, с. 62—67.
- (Bagdany S.) Багданы Шандор.* Действие сигетина на вес матки и содержание белков ее цитозоловой фракции в опытах на крысах.— Акуш. и гин., 1977, № 6, с. 67—69.
- Blank C. E.* Chromosome abnormality and cytogenetic analysis on obstetric and gynaecological practice.— In: Scientific Foundations of Obstetrics and Gynaecology/Eds.: Philipp E. E., Barnes J., Newton M.— London, W. Y. Medical Books, Ltd., 1971, p. 30—40.
- Boue A., Boue J. G.* Effects of rubella virus infection on the division of human cells.— Amer. J. Dis. Child., 1969, v. 118, p. 45—48.
- Boue J., Boue A.* Les avortements spontanés humains. Etudes cytogenétiques et épidémiologiques.— Rev. franç. Gynec., 1973, v. 68, p. 625—643.
- Bourne G. Pregnancy.* Printed in Great Britain by Richard Clay Lth., Bungny, Suffolk, 1976.
- Brumfitt W., Condie A. P.* Urinary infection in obstetrics and gynaecology.— In: Scientific Foundations of Obstetrics and Gynaecology/Eds.: Philipp E. E., Barnes J., Newton M.— London, W. H. Medical Books Ltd., 1971, p. 614—624.
- Chromosome studies in couples with repeated spontaneous abortions.* (Tsenghi Ch. Metaxoton-Stavridaki C., Kalpini-Mavrou A., Matsaniotis N.) — Obstet. Gynec., 1976, v. 47, p. 463—469.

- Coleman M.* A new approach to the longterm prognosis of perinatal mental retardation.— In: *Perinatal Medicine. 4th Europ. Congr. Perinat. Med/Eds.: Z. K. Stembera, K. Polaček, V. Šabata.*—Praga, 1975, p. 514—515.
- Etude de l'hepatite virale en tant que facteur de risque chez les femmes progeneres* (Bruckner J., Pappo A., Faindel C. et al.) — *Rev. Roum. Med. Intern.*, 1973, v. 10, p. 397—412.
- Evaluation of first morning urine to detect significant bacteriuria* (Czerwinski A. W., Wilkerson N. G., Merrill J. A. et al.) — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1971, v. 110, N 1, p. 42—46.
- Enocksson E.* Prognosis of LBW-infants. A four-year prospective study.— In: *Perinatal Medicine. 4th Europ. Congr. Perinat. Med/Eds.: Z. K. Stembera, K. Polaček, V. Šabata.*—Praga, 1975, p. 466—467.
- Frank C., Greiss Jr. M. D.* Differential reactivity of the myoendometrial and placental vasculatures: Adrenergic responses.— *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1972, v. 112, p. 20—30.
- Garska G., Wagner K. L., Hamacher M.* Schwangerschaftskomplikationen bei Anesthesistinnen.— *Geburtsh. u. Frauenheilk.*, 1975, v. 35, p. 826—833.
- Gheorghiu N. N., Georgian M.* Hipoovaria tranzitorie sie stabila porst-abortum.— *Obstet. zi Ginec.*, 1976, v. 24, p. 171—176.
- (*Gyory G. Y. et al.*) (*Дьеру Д., Киши Ч., Курц М., Багдань Ш.*) Действие аллилоэстренола во время беременности.— В кн.: Венгерская фармакотерапия.— Будапешт: Медицина, 1973, № 3—4, с. 151—153.
- Hamilton W. J., Boud J. D.* Development of the human placenta.— In: *Scientific foundations of obstetrics and Gynaecology/Eds.: Philipp E. E., Barnes J., Newton M.*—London, W. H. Medical Books Ltd., 1971, p. 185—254.
- Hawkins D. F.* Sex hormones in pregnancy.— In: *Obstetrics therapeutics* Ed. by Hawkins D. F. Bailliere Tindale.— New. York—London, 1974, p. 106—150.
- Hill L. M., Johnson C. E., Lee R. A.* Prophylactic use of hydroxypregesterone caproate in abdominal surgery during pregnancy.— *Obstet. and Gynec.*, 1975, v. 46, p. 287—289.
- (*Howorka E.*) *Говорка Э.* Плацента человека.— Варшава: Польское гос. мед. изд-во, 1970.
- Hurley R.* Microbiology.— In: *Scientific foundations of obstetrics and gynaecology/Eds.: Philipp E. E., Barnes J., Newton M.*—London, W. H. Medical Books Ltd., 1971, p. 597—614.
- (*Kiss Cs.*) *Киши Ч., Багдань Ш., Бене Т.* Лечение климактерических расстройств препаратом сигетин.— *Акуш. и гин.*, 1975, № 10, с. 61—63.
- Klimek H., Stanek J.* Ciała o wysckim ryzyku w ujeciu neuroendokrynologicznym.— *Ginek. Pol.*, 1976, v. 47, p. 89—100.
- Klopper A.* The assessment of placental function in clinical practice.— In: *Foetus and placenta/Eds. A. Klopper, B. Diszfalusy.*—Oxford, 1969, p. 471—557.
- Коева-Славкова Н.* Смертность недоношенных детей. Под ред. Н. Коевой-Славковой и Е. Новиковой.— В кн.: Недоношенные дети.— София: Медицина и физкультура, 1971, с. 242—253.
- Kotásek A.* Artificial termination of pregnancy and its influence on subsequent fertility.— In: *Perinatal Medicine. 4th. Europ. Congr.*

- Perinat. Med./Eds.: Z. K. Stembera, K. Polaček, V. Sabata.—Praga, 1975, p. 183—193.
- Krvácení v tehotenstve.* (Kliment V., Zajac I., Ziak F. et al.) — Cs. Gynec., 1976, v. 41, p. 76—77.
- Lomickova H.* Our experience with the retinopathy of prematurity.—In: Perinatal Medicine. 4th Europ. Congr. Perinat. Med./Eds.: Z. K. Stembera, K. Polaček, V. Sabata.—Praga, 1975, p. 470—471.
- Long-term follow-up studies of premature born infants.* (Lubchenko L. O. et al.) — J. Pediat., 1972, v. 80, p. 50.
- McLennan M. T., McLennan Ch. E.* Use of vaginal wall cytologic smears to predict abortion in high-risk pregnancies.—Am. J. Obstet. Gynec., 1972, v. 114, p. 857—866.
- Nieboj T., Kubicka A.* Stan narządu wzroku u dzieci pochodzących z ciąży powik anych krwawieniem w I trymestrze.—Ginek. Pol., 1968, v. 39, s. 877—881.
- Новикова Е. Ч.* Причины недонашивания и их влияние на сроки прерывания беременности./Под ред. Н. Коевой-Славковой и Е. Ч. Новиковой.—В кн.: Недоношенные дети.—София: Медицина и физкультура, 1971, с. 31—37.
- Rautenbach M., Mücke J.* Occurrence of prenatal risk factors in low-birth-weight infants.—In: Perinatal Medicine. 4th Europ. Congr. Perinat. Med./Eds.: Z. K. Stembera, K. Polaček, V. Sabata.—Praga, 1975, p. 417—424.
- Respiratory distress syndrome in betamimetic treated cases of threatening premature labour.* (Duran-Sanchez P., Cabero L., Quillez M. et al.—In: 5th Europ. Cong. Perinat. Med. Abstracts.—Stockholm, Sweden, 1976, N 379.
- The response of the unanesthetized sheep fetus to sympathomimetic amines and adrenergic blocking agents.* (Joelsson J., Barton M. D., Daniel S. et al.) — Am. J. Obstet. Gynec., 1972, v. 114, p. 43—50.
- Ruckhaberle K. E., Ruckhaberle B.* Das Verhalten des Chorionepithels menschlichen Plazenten nach Gabe von  $\beta$ -Sympathicemimethika.—Z. Geburtsh. Perinat., 1976, Bd 180, S. 67—74.
- Schmidt J., Hirdes G.* Klinische Untersuchungen mit einem neuen Tokolytikum (Th 1165 a). Ein Beitrag zur Behandlung der drohenden Frühgeburt.—Zbl. Gynäk., 1973, Bd 95, S. 361—369.
- Screening method for newborn infants at risk in Prague.*—(Simankova N., Midlie V., Cerna M. et al.—In: Perinatal Med./Eds.: Z. K. Stembera, K. Polaček, V. Sabata.—Praga, 1975, p. 456.
- Shervington P. C.* Common pregnancy disorders and infections.—In: Obstetric therapeutics./Eds. by D. F. Hawkins. Bailliere Tindall.—London, 1974, p. 231—273.
- Southern P. H.* Habitual abortion and toxoplasmosis: is there a relationship?—Obstet. and Gynec., 1972, v. 39, p. 45—47.
- Spontaneous and induced abortion. Report of a WHO Scientific Group.*—World. Health Organization Techn. Rep., Ser. 1970, v. 461, p. 3—51.
- Statistische Auswertung von anemnestischen und Klinischen Befunden bei einem Frühgeburtenkollektiv von 245 Fallen.*—(Halde-mann R., Gegon U., Baur B. et al.) —Zbl. Gynäk., 1976, Bd 98, S. 468—478.

**Prophylaxis of Perinatal Morbidity and Mortality.** N. G. KOSHELEVA. M.: Meditsina, 1979, 144 pp., ill.

The monograph presents literature data and the author's own clinical observations showing the importance of fetal intrauterine disorders in early embryogenesis for perinatal morbidity and mortality. The results of the author's experimental investigations reveal the possibility of spontaneous reparation of the damaged fetus in the process of its further development. It is shown that in experiments on animals (rabbits and rats) the use of a complex of therapeutic measures on maternal organism (few home-produced preparation Sigetin, Progesterone, Vitamin E, a. a.) facilitates rehabilitation of the impaired fetal state and 2—3 times decreases the rate of maldevelopment, fetam death, neonatal morbidity and mortality. The use in clinics of practical recommendations, based in experiment, discovered their high efficiency in treating the threatened abortion in the first half of pregnancy. So the rate of full-term pregnancies increases, and that of perinatal mortality decreases. The nearest and remote sequelae for the fetus of the threat of abortion and favourable effect in these cases of a number of medicinal remedies being used in the complex treatment of prematurity are given in the book. The book is intended for obstetricians-gynecologists and pediatricians, and also for pathophysiologicals, embryologists and other specialists dealing with antenatal care and perinatal medicine.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение . . . . .	3
<b>Глава I. Профилактика перинатальной заболеваемости и смертности в ранние сроки беременности</b>	6
Некоторые теоретические предпосылки к профилактике перинатальной заболеваемости и смертности . . . . .	6
Пути профилактики нарушений эмбриогенеза . . . . .	11
<b>Глава II. Угрожающий выкидыш, его причины и последствия для матери и плода</b>	26
Причины самопроизвольных абортсв . . . . .	26
Осложнения при течении сохраненной беременности и в родах . . . . .	39
Исход беременности и родов для плода и новорожденного	47
Недонашивание беременности . . . . .	49
Перинатальная смертность . . . . .	50
Врожденные пороки развития детей . . . . .	57
Заболевания периода новорожденности . . . . .	64
Состояние здоровья и развития детей по данным отдаленных результатов . . . . .	65
<b>Глава III. Стимуляция процессов репарации у плода во время его внутриутробной жизни после неблагоприятных воздействий на ранних этапах эмбриогенеза в эксперименте на животных</b>	71
Возможность самопроизвольных восстановительных процессов во время внутриутробной жизни плода и их стимуляция после патологических воздействий в начале беременности . . . . .	71
Возможность медикаментозной стимуляции процессов репарации . . . . .	80
Влияние сигетина на течение беременности и родов, на состояние и развитие потомства . . . . .	80
Применение сигетина с целью улучшения функции плаценты после экспериментальных нарушений ранних этапов эмбриогенеза . . . . .	86
Влияние прогестерона, витамина Е и их сочетаний с сигетином на эмбриогенез при его нарушениях в эксперименте . . . . .	99
<b>Глава IV. Профилактика нарушений жизнедеятельности и развития внутриутробного плода при неблагоприятных воздействиях на него в первую половину беременности</b>	105
Принципы комплексной терапии угрожающего недонашивания в первую половину беременности . . . . .	105
Применение в комплексном лечении угрожающего недонашивания медикаментозных средств, направленных на устранение или ослабление воздействий, повреждающих плод, и их эффективность . . . . .	107
Сигетин . . . . .	107
Прогестерон и синтетические прогестативные вещества . . . . .	113
Витамин Е . . . . .	123
β-Миметикн . . . . .	126
Заключение . . . . .	133
Список литературы . . . . .	136