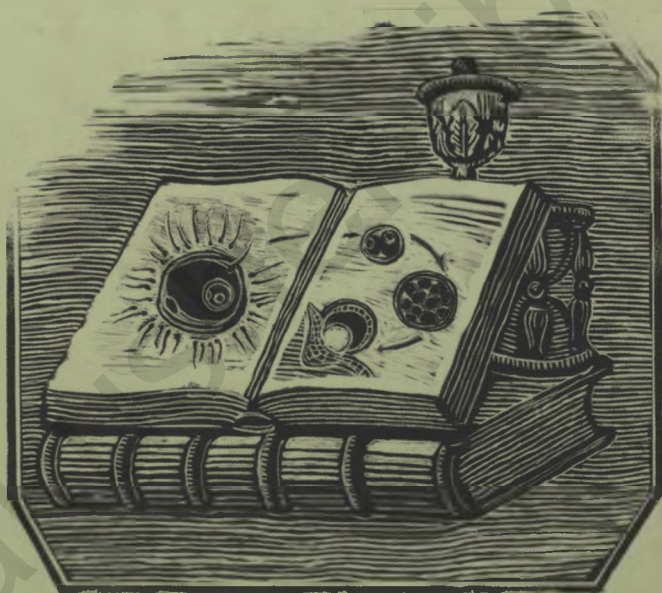


Ранние сроки беременности

ПОД РЕД. В.Е. РАДЗИНСКОГО, А.А. ПРАЗМУРАДОВА



— VERBA VOLANT, SCRIPTA MANENT —

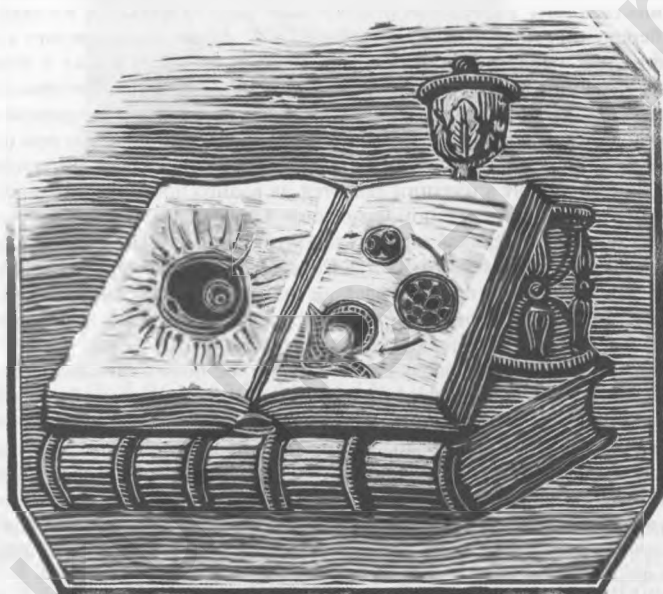
Status Praesens
— Profmedia —

2009

Ранние сроки беременности

ПОД РЕД. В.Е. РАДЗИНСКОГО, А.А. ОРАЗМУРАДОВА

Издание второе, исправленное и дополненное



— VERBA VOLANT, SCRIPTA MANENT —

StatusPraesens
— Profmedia —

2009



Предисловие ко 2-му изданию

РАННЯЯ БЕРЕМЕННОСТЬ. ФИЛОСОФИЯ И ПОЛИТИКА. ЭВОЛЮЦИЯ ЗНАНИЙ. РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Европейская репродуктология отмечает десятилетний юбилей смены приоритетов: от исследований плода и плаценты в конце XX века — к познанию закономерностей формирования эмбрио-фетальной системы, её функционирования в I триместре беременности, а также потенциальных возможностей коррекции нарушенных адаптационно-гомеостатических реакций в самые ранние сроки их диагностики.

Начало этого витка было положено в 1999 г. на 14-м Конгрессе Европейской ассоциации акушеров-гинекологов (EAGO) в Гренаде, где первое пленарное заседание было названо прямо и жёстко: «Почему антенатальные мероприятия дают меньший эффект, чем мы рассчитываем?».

Вывод дискуссии по своей прямоте соответствовал вопросу — потому что мероприятия начинают слишком поздно (конец II триместра — III триместр), а средства реального воздействия на уже сформированную фетоплацентарную систему отсутствуют. И, как бы в развитие этой темы, были представлены данные Ханса Лителя (H. Lithel) о задержке развития плода (ЗРП) как интегральном показателе внутриутробного неблагополучия: люди, рождённые маловесными, живут меньше, болеют больше, умирают раньше, чем рождённые с нормальной массой тела.

Дискуссий по поводу того, что делать и как лечить ЗРП, было много. В США с 80-х гг. XX века выбор был сделан в пользу абдоминального родоразрешения, поскольку лечить плацентарную недостаточность (ПН) нечем и помощь больному плоду/новорождённому как пациенту следует оказывать уже внеутробно. В Европе точки зрения разделились: одни проводили досрочное родоразрешение при отсутствии тенденции к росту плода в течение 7–12 дней, а другие — «лечили» плацентарную или фетоплацентарную недостаточность. Невзирая на отсутствие в современной медицине средств, избирательно улучшающих маточно-плацентарно-плодовый кровоток или, тем более, метаболизм плода!

Вот почему в надежде на достижение искомого — эффективной профилактики и лечения первичной ПН, возникающей уже в I триместре, — исследования были переориентированы на ранние сроки беременности и предгравидарный период. И достижения в этом оказались весьма существенны, что вселило надежду на скорую реализацию разрабатываемых лечебно-оздоровительных мероприятий, базирующихся на важной философской доктрине: лучше предупредить пожар, чем потом его тушить. Это вполне здоровое утверждение совпало с общим умонастроением на фоне нарастания депопуляционных процессов в Северной Америке, Европе и, что особенно для нас важно, в России.

У нас депопуляционные процессы оказались выражены особенно сильно. 1991 г. с демографической точки зрения ознаменовался так называемым «русским крестом» (рис. 1) — впервые в истории страны смертность превысила рождаемость. Возникший демографический кризис не преодолен вплоть до настоящего времени. Тем более важными представляются все изыскания способов сохранить и улучшить качество любой желанной беременности.



Рис. 1. Динамика рождаемости, смертности и естественного прироста населения России. «Русский крест».

Актуальность этой задачи в ближайшие десятилетия обусловлена и другой неблагоприятной тенденцией — уменьшением в популяции общей доли детей и подростков, т.е. снижением резерва репродукции (рис. 2). В целом это выливается в политическую проблему безопасности страны. Если в год «русского креста» (1991) родилось 1,38 млн детей, то спустя 17 лет, несмотря на чёткую тенденцию увеличения рождаемости,

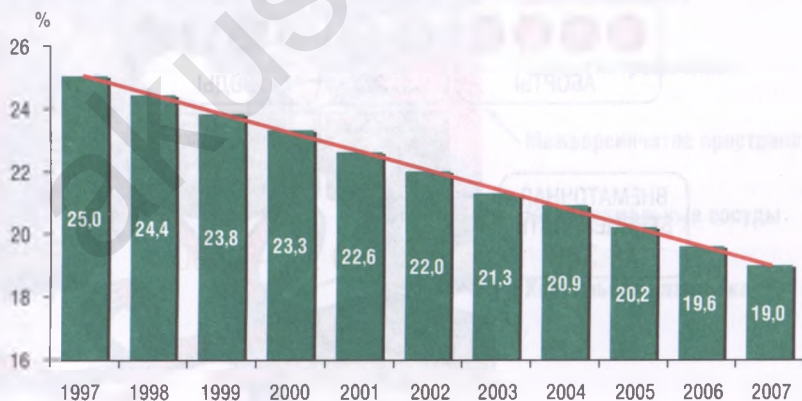


Рис. 2. Доля детей и подростков в населении Российской Федерации.

число родившихся за год составило ... только 1,5 млн. Поколение 1991 г., достигнув семнадцатилетнего возраста, в 2008 г. не заполнило бюджетных и тем более контрактных мест в вузах, а в 2009 г. резко актуализировалась проблема призыва в Вооружённые силы — оказалось, что некому идти в армию: мало всё тех же рождённых 18 лет назад юношей. Именно поэтому сложившаяся в стране ситуация с репродуктивными потерями, особенно ранними, диктует настоятельную необходимость научно обоснованных действий по её коренному улучшению.

Репродуктивные потери ранних сроков впечатляющи (рис. 3). Традиционно, несмотря на снижение как общего числа аборт, так и улучшения соотношения «роды : аборт» (уже 1 : 0,9, по данным официальной статистики, и 1 : 1,6–1,7, по экспертным оценкам), аборты искусственные — это и репродуктивные потери, и, что важнее, — ослабление репродуктивного потенциала страны, поскольку до сих пор хирургическим аборт завершаются 11% первых беременностей, а по экспертным оценкам — более 40%. Даже сохранившие фертильность после аборта (абортов) женщины вынашивают последующую беременность в условиях хронического, чаще аутоиммунного, эндометрита. Эндометрит как реализованный системный воспалительный ответ обуславливает инфертильность, дефекты имплантации, невынашивание. А беременности, вынашиваемые в условиях эндометрита, если и не прерываются самопроизвольно, то



Рис. 3. Репродуктивные потери в России.

протекают в неблагоприятных условиях, формирующих ЗРП или приводящих к перинатальной заболеваемости и смертности.

За 5 лет, прошедших с выхода первого издания этой книги, наука и практика накопили определённые знания и расширили представления о патогенезе нарушений адаптационно-гомеостатических реакций эмбриофетальной и фетоплацентарной системы в ранние сроки беременности. К основным достижениям следует отнести:

- Формирование концепции структуры и функций плацентарного ложа матки, семиотики его недостаточности.
- Определение роли хронического персистирующего эндометрита в генезе почти 70% привычного невынашивания и 100% неразвивающейся беременности (рис. 4).
- Выявление роли универсальной ангиопатии, в том числе сосудов матки, в недостаточности обеспечения маточно-хориальной микроциркуляции, уменьшении диаметра и эластичности маточно-плацентарных (бывших спиральных) артерий и снижении в них объёмного кровотока, что является основой неполноценности первой и второй волн инвазии цитотрофобласта.

25% – в общей популяции

64% – у женщин с привычным невынашиванием

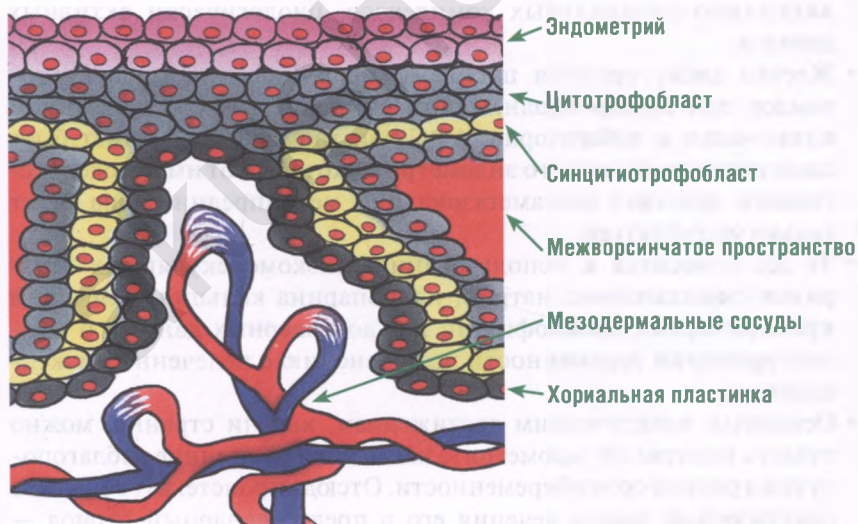


Рис. 4. Плацентарное ложе при хроническом персистирующем эндометрите.

- Раскрытие связи риска невынашивания с HLA-совместимостью супругов и путей преодоления риска невынашивания в указанной ситуации.
- Обнаружение ряда генетических детерминант невынашивания (интегринов).

Практическая реализация научных достижений оказалась скромнее, однако определённое понимание проблем ранних сроков беременности, тем не менее, достигнуто и процесс продолжается. К общепризнанным практическим реалиям можно отнести следующие.

- Признание мировой репродуктологией отсутствия эффекта от лекарственных и немедикаментозных методов для лечения спонтанного невынашивания.
- Отказ от лечения спонтанного невынашивания в I триместре из-за высокой частоты неблагоприятных генетических детерминант (около 80% — до 8 нед, 70% — до 12 нед).
- Признание того факта, что отсутствует доказательная база (соответствующая принципам evidence-based medicine) для методов профилактики и лечения, казавшихся эффективными: дотации экзогенного прогестерона, лимфоцитотерапии и даже ... постельного режима. При угрожающем невынашивании нет достоверных данных о реальном пролонгировании беременности, которое явилось бы результатом воздействия физических факторов, витаминно-минеральных комплексов, биологически активных добавок.
- Жёстко дискутируются проблемы использования глюкокортикоидов при антифосфолипидном синдроме (АФС), доказанном клинически и лабораторно: АФС как тромбофилия может быть следствием хронического эндометрита, который от иммунодепрессивного действия дексаметазона или метилпреднизолона будет только усугубляться.
- То же относится к использованию низкомолекулярных гепаринов (эноксапарина натрия, надропарина кальция) в лечении приобретённых тромбофилий: нет достоверных данных о пролонгировании беременности по сравнению с нелечеными женщинами.
- Основным практическим достижением, как ни странно, можно считать понятие об эндометрите как основной причине неблагоприятия в ранние сроки беременности. Отсюда проистекает важность практической задачи лечения его в предгравидарный период — как правило, не антибиотиками (если потребность в них не доказана),

а средствами, помогающими организму в преодолении системного воспалительного ответа, избавлении от аутоиммунной агрессии, восстановлении нормобиоценоза гениталий, нормализации гормонального гомеостаза.

Как всегда бывает в жизни, очередной виток науки привёл нас к более глубокому пониманию известных закономерностей, преодоление которых стало более реальным при использовании новых технологических возможностей диагностики и лечения. Этим проблемам посвящено второе издание нашей книги.

В. Радзинский

akusher-lib.ru



ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

Перинатальная медицина стала основой улучшения здоровья будущих поколений во всех странах мира. Конец XX века — века информационного — ознаменовался переходом от стремления снизить перинатальную смертность к главной цели: улучшить здоровье плода и новорождённого, реально снизить перинатальную заболеваемость.

За последние полвека в большинстве стран мира существенно снижена перинатальная и младенческая смертность. В ежегодном обращении к Федеральному собранию Президента Российской Федерации указывалось на снижение младенческой смертности на 21% и увеличение рождаемости на 18% в 2002 г. Однако на фоне сниженной перинатальной смертности отмечается увеличение перинатальной заболеваемости, составляющей 549,5‰, а при беременности на фоне маловодия — 1000‰. Этот показатель является следствием неэффективных антенатальных мероприятий по профилактике и лечению ПН, особенно суб- и декомпенсированных её форм, реализующихся в ЗРП, составляющих в структуре неонатальной заболеваемости

от 35 до 40%, а в сочетании с другими болезнями — до 70% причин неонатальной смертности.

В чём же причина неэффективности антенатальной терапии ПН, а также ЗРП, особенно II—III степени, когда достичь увеличения массы плода практически невозможно? Большинство исследований, посвящённых данной проблеме, берёт своё начало от плаценты, многие приводящие моменты не изучались. Практически отсутствуют данные о таком важном промежуточном элементе между маткой и плацентой, как плацентарное ложе, в то время как содержащиеся в нём концевые отделы артериальной и венозной системы матки являются неотъемлемой частью морфофункциональной единицы плаценты — котиледона. Именно из-за специфической гестационной перестройки спиральных артерий за счёт инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в их стенки, разрушения мышечно-эластических оболочек, вскрытия и последовательного расширения просвета обеспечиваются адекватный прирост маточно-плацентарного кровотока и оптимальное развитие плода.

Кроме того, неэффективность антенатальной медикаментозной терапии, проводимой во II и III триместрах беременности, весьма вероятно, обусловлена тем, что внутриутробное неблагополучие начинается на этапе формирования микроокружения эмбриона человека, т.е. экстраэмбриональных структур, опережающих в своём развитии зародыш и эмбрион, что впоследствии приводит к неполноценному строению и функционированию фетоплацентарной системы в целом.

В предлагаемом читателю издании авторы обобщили современные воззрения ведущих мировых специалистов и собственные многолетние исследования по проблемам ранней беременности и способах благоприятного воздействия на формирующиеся звенья фетоплацентарной системы. Расширены представления о возможности диагностики состояния зародышевых экстраэмбриональных структур с первых недель беременности, прогнозирования плацентарной недостаточности, раннего начала (до 17 нед) профилактических и лечебных мероприятий.

Исследования авторов позволяют существенно расширить представления о ранней беременности, определить значение генетических, гемодинамических, метаболических и инфекционных факторов в её развитии. В монографии удачно освещены вопросы влияния таких вредных факторов, как табакокурение, алкоголь, наркотики.

Рассмотрено влияние ряда лекарственных препаратов на течение ранней гестации, что позволит правильно назначать те или иные препараты, расширяя их арсенал за счёт препаратов из фитосырья. Весьма перспективными представляются коррекция лизосомных ферментов, регулирующих развитие клетки и её программируемую гибель; коррекция микроциркуляции и трофики, а также наиболее раннее начало использования традиционных методов: полноценного, сбалансированного по ингредиентам и калорийности питания; токоферолов; прокаротиноидов; транс- и параплацентарной оксигенации; коррекции микробиоценоза генитального тракта.

Данные исследований о состоянии зародышевых и экстраэмбриональных структур с первых недель беременности позволяют прогнозировать плацентарную недостаточность, обеспечить раннее начало (до 17 нед) профилактических и лечебных мероприятий.

Достоинством издания является синтез новых сведений о молекулярных, клеточных, тканевых, органных и организменных изменениях в ранние сроки беременности с системных позиций.

Монография будет интересна и полезна не только эмбриологам, биохимикам, физиологам, генетикам, но и врачам, связанным с практической перинатологией.

Академик РАМН В.И. Кулаков

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

d. — *decidua* (лат. оболочка)

АМГФ — α -2-микроглобулин фертильности

АПФ — ангиотензин-превращающий фермент

АФС — антифосфолипидный синдром

БАД — биологически активная добавка

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВОЗ — Всемирная Организация здравоохранения

ВПГ — вирус простого герпеса

ВПЧ — вирус папилломы человека

ГБО — гипербарическая оксигенация

ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ЗРП — задержка роста плода

ИЛ — интерлейкин

ИП — индекс пульсации

ИППП — инфекции, передаваемые половым путём

ИР — индекс резистентности

ИРТ — иглорефлексотерапия

ИФА — иммуноферментный анализ

ИФР — инсулиноподобный фактор роста

КОК — комбинированные оральные контрацептивы

КОЭ — колониеобразующая единица

ЛГ — лютеинизирующий гормон

НЛФ — недостаточность лютеиновой фазы

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

НЦД — нейроциркуляторная дистония

ОБМ — основной белок миелина

ОРВИ — острая респираторно-вирусная инфекция

ПАМГ — плацентарный α -1-микроглобулин

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РАРР-А — ассоциированный с беременностью гликопротеин

СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита

ТБГ — трофобластический глобулин

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФАС — фетальный алкогольный синдром

ФАЭ — фетальный алкогольный эффект

ФНО — фактор некроза опухоли

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ХГ — хорионический гонадотропин

ЦНС — центральная нервная система

ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Радзинский Виктор Евсеевич — заслуженный деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов

Оразмурадов Агамурад Акмамедович — докт. мед. наук, проф., кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов

Милованов Андрей Петрович — заслуженный деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., руководитель лаборатории патологии женской репродуктивной системы Научно-исследовательского института морфологии человека РАМН

Савельева Ирина Сергеевна — докт. мед. наук, проф., кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов

Оразмурадова Лейли Дурдымурадовна — канд. мед. наук, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов

Алеев Игорь Александрович — канд. мед. наук, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов

ГЛАВА I

ЭМБРИОГЕНЕЗ. ФИЗИОЛОГИЯ ПЛОДА И ЭКСТРАЭМБРИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Матка

Матка — орган, предназначенный для вынашивания беременности и рождения ребёнка, — уникальна по своей структуре.

Для физиологического течения беременности на ранних сроках необходимы как сохранность базального и функционального слоёв эндометрия, так и полноценность миометрия, состоящего из трёх слоёв гладких мышечных клеток: внутреннего (продольного, или подслизистого), среднего (циркулярного, или сосудистого), наружного (продольного, или надсосудистого).

Фетоплацентарная система включает матку, эмбрион и экстраэмбриональные структуры. Её функционирование обеспечивает сосудистая сеть. Маточная артерия в периметрии даёт начало *a. arcuata*, которая в сосудистом слое миометрия переходит в *a. radialis*. В этом же слое от неё отходит *a. basalis*, кровоснабжающая базальный слой эндометрия. От последней берут начало спиральные артерии, обеспечивающие микроциркуляцию в функциональном слое эндометрия. Во время беременности спиральные артерии «выпрямляются», и к 6–8-й неделе гестации их уже называют маточно-плацентарными (рис. 1-1, 1-2).

Половые клетки

Мужские половые клетки

Образование яичек начинается на 4-й неделе внутриутробного развития с формирования тестикулярных, или половых, тяжей, состоящих из клеток Сертоли. С 8-й по 10-ю неделю эти клетки выделяют антимюллеровый гормон, известный также как тормозная мюллерова субстанция (Бурлев В.А., 1998).

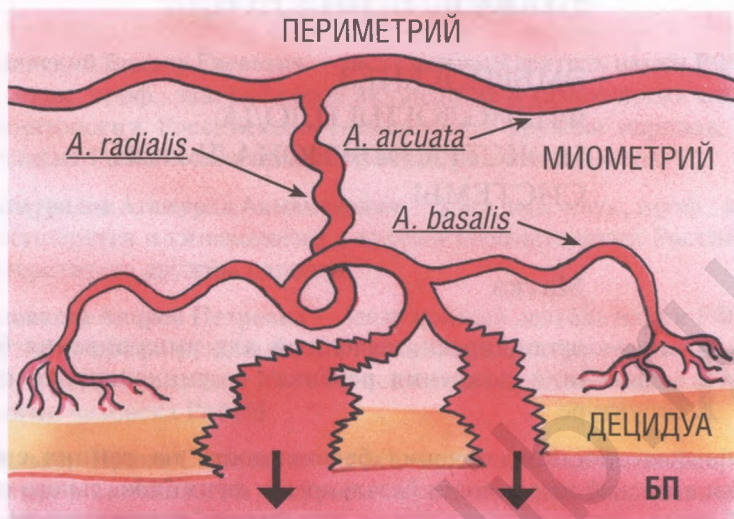


Рис. 1-1. Кровоснабжение матки. БП — базальная пластинка.

По химической структуре эта субстанция представляет собой гликопротеин, относящийся к суперсемейству трансформирующего фактора роста β . Роль последнего заключается в дифференциации плода по мужскому типу путём подавления развития мюллерового протока.

Зародышевые клетки — производные дорзальной энтодермы желточного мешка. Они совершают длительную миграцию к половой железе на 4-й и 5-й неделе внутриутробного развития. Приблизительно в 7 нед мезонефральные стромальные клетки вторгаются в половую железу и дифференцируются в клетки Лейдига. К 9-й неделе уже сформированные клетки Лейдига начинают выделять тестостерон.

Считают, что начало секреции тестостерона половой железой плода регулирует хорионический гонадотропин (ХГ), а не лютеинизирующий гормон (ЛГ) гипофиза, поскольку секреция ЛГ начинается с 10-й недели и приобретает периодический характер только к 11–12-й неделям внутриутробного развития. Однако эта теория встречает ряд возражений, поскольку несмотря на то что уровень сывороточного ХГ возрастает раньше уровня ЛГ, рецепторы ХГ (точнее, рецепторы ХГ/ЛГ, поскольку оба гормона воздействуют на одни и те же рецеп-

РАЗРЕЗ ПЛАЦЕНТЫ

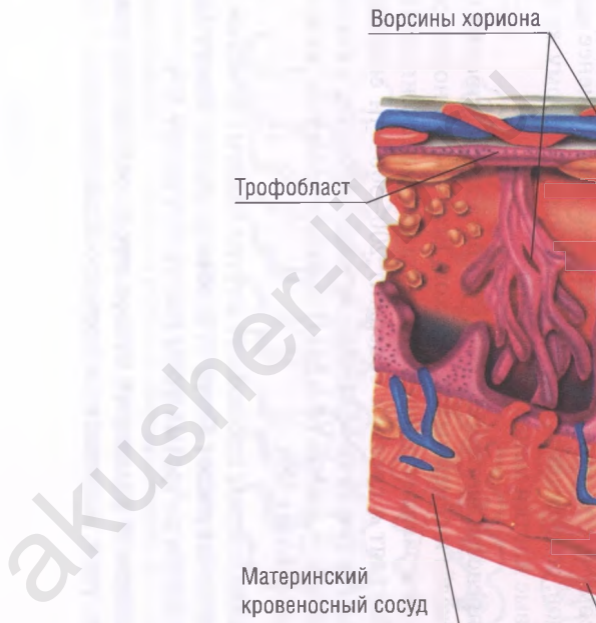
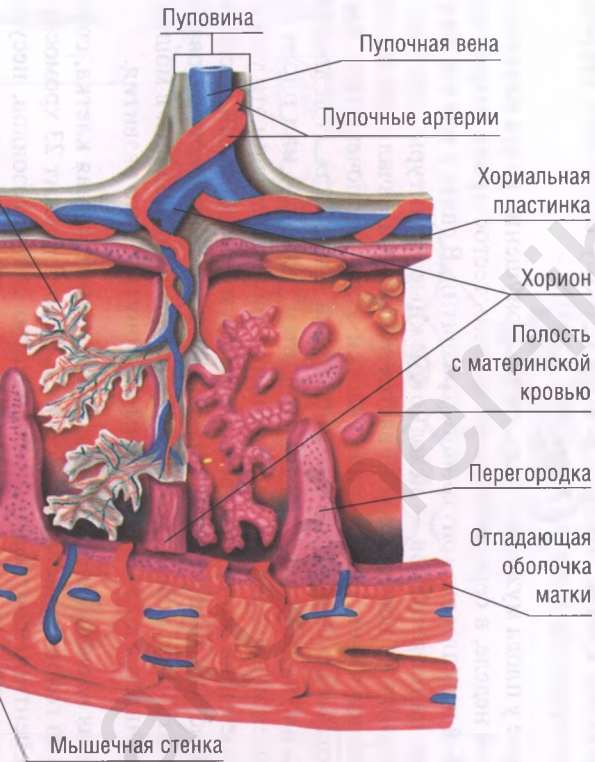


Рис. 1-2. Плацента.



Пуповина

Пупочная вена

Пупочные артерии

Хориальная
пластинка

Хорион

Полость
с материнской
кровью

Перегородка

Отпадающая
оболочка
матки

Мышечная стенка

торы) начинают проявлять свою функцию только с 12 нед. Именно поэтому теорию первичного влияния ХГ на начало секреции тестостерона на сегодня нельзя считать доказанной. В случае мутации гена рецептора ХГ/ЛГ половая дифференциация по мужскому типу останавливается, поскольку подобная мутация неизбежно ведёт к гипоплазии клеток Лейдига и выраженному снижению секреции тестостерона (de Roux N., Milgrom E., 2001).

В норме у плода мужского пола процесс опущения яичек начинается на 10-й неделе, а серологический уровень тестостерона возрастает к 12–16-й неделям внутриутробного развития. В связи с тем что яички и кора надпочечников — исходно смежные структуры, процесс их разделения не всегда заканчивается успешно в начальном периоде опущения яичек. Небольшие участки коры надпочечников часто остаются на поверхности семенного тяжа и в яичках. При длительной стимуляции адренокортикотропным гормоном или плохо корригируемой врождённой надпочечниковой гиперплазии эти участки надпочечника могут стать большими опухолеподобными массами и впоследствии быть приняты за злокачественные новообразования. Окончательное перемещение яичка из брюшной полости в мошонку заканчивается к 25–35-й неделям внутриутробного развития.

Мужская половая клетка (сперматозоид) — нитевидная клетка, состоящая из головки, шейки и хвостика. Ядро содержит 23 хромосомы. В процентном соотношении количество сперматозоидов, несущих X-хромосому и Y-хромосому, равнозначно. Тем не менее масса сперматозоидов, содержащих X-хромосому, больше, к тому же эти мужские половые клетки менее подвижны.

Эякулят представляет собой смесь секрета яичек, простаты, купферовских желёз и семенных пузырьков. Его объём в норме составляет от 3 до 5 мл и зависит от возраста, питания, интенсивности половой жизни. Эякулят в среднем содержит 200–500 млн сперматозоидов. Для оплодотворения необходимо не менее 150 млн, а концентрация в 1 мл спермы — свыше 60 млн. Продолжительность жизни сперматозоида составляет 48 ч.

Образование спермы происходит внутри извитых семенных канальцев, которые занимают более 97% объёма яичек. Время созревания сперматозоидов до зрелых форм составляет около 72 ч.

В сперматогенезе различают четыре последовательные стадии: размножение, рост, созревание и формирование (рис. 1-3).

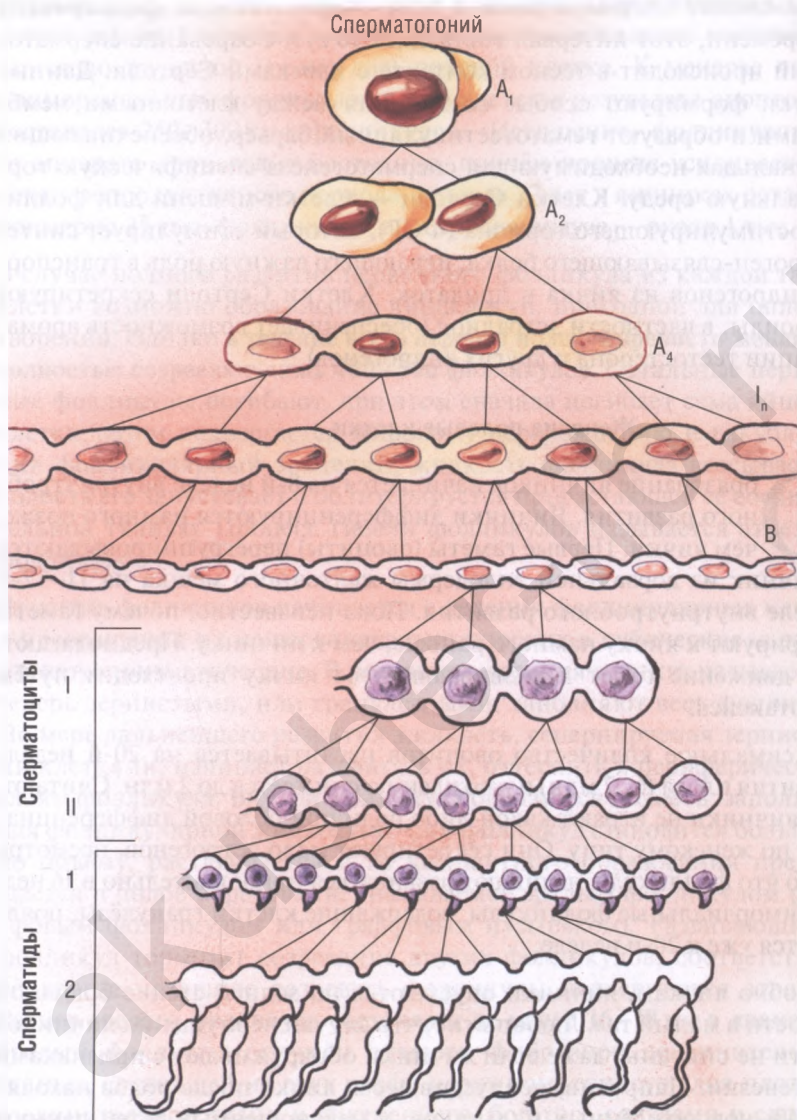


Рис. 1-3. Сперматогенез. A₁ — первая дочерняя клетка разделившегося митозом гонцита (первичные сперматогонии); A₂—A₄ — недефинитивные сперматогонии; I_n — промежуточные сперматогонии; B — дефинитивные сперматогонии; I — сперматоциты I порядка; II — сперматоциты II порядка; 1 — сперматиды; 2 — зрелые сперматозоиды.



Образование сперматогоний в ходе сперматогенеза фиксировано по времени, этот интервал составляет 16 сут. Созревание сперматогоний происходит в тесном контакте с клетками Сертоли. Данные клетки формируют особые соединения между клеточными мембранами и образуют гематотестикулярный барьер, обеспечивающий в канальцах необходимую для сперматогенеза специфическую гормональную среду. Клетки Сертоли — клетки-мишени для фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который стимулирует синтез андроген-связывающего белка, играющего важную роль в транспорте андрогенов из яичка в придаток. Клетки Сертоли секретируют стероиды, в частности эстрадиол (обеспечивает возможность ароматизации тестостерона и других андрогенов).

Женские половые клетки

Образование яичников начинается на 8-й неделе внутриутробного развития. Яичники дифференцируются намного позже, чем яички. Первые гаметы (овоциты) перегруппировываются в яичник из дорзальной эндодермы желточного мешка на 11–12-й неделе внутриутробного развития. Пока неизвестно, почему гаметы мигрируют к яичку намного раньше, чем к яичнику. Предполагают, что движение гамет к развивающемуся яичку происходит путём хемотаксиса.

Максимальное количество овоцитов насчитывается на 20-й неделе развития плода (6–7 млн) и к рождению снижается до 2 млн. Считают, что яичники не играют какой-либо роли при половой дифференциации по женскому типу. Они секретируют мало эстрогенов, несмотря на то что фолликулы начинают развиваться приблизительно в 16 нед, а примордиальные фолликулы, содержащие клетки гранулёзы, появляются уже к 20-й неделе.

Подобно яичкам, яичники опускаются по задней стенке брюшной полости в малый таз. Любопытно, что случаи неопущения яичников почти не описаны, даже если яичники обнаруживают с признаками дисгенезии. Напротив, неопустившееся яичко после родов находят у 3,4% новорождённых мальчиков, у недоношенных детей данную патологию наблюдают ещё чаще.

Яичники — не только орган, экскретирующий половые гормоны, но и «банк» пула (запаса) примордиальных фолликулов. **Пул овоцитов в процессе жизни женщины не восполняется и является индивидуальной**

величиной. К моменту рождения в корковом слое яичника содержится свыше 1 млн первичных фолликулов, в каждом из которых заложено по одной (редко две) половой клетке. К менархе число примордиальных фолликулов сокращается в результате апоптоза и составляет 250–300 тыс. фолликулов. «Истощение» фолликулярного аппарата происходит постоянно, причём процесс усиливается к концу репродуктивного периода, и после 37 лет в яичниках остаётся примерно 25 тыс. фолликулов, а к перименопаузе — около 1 тыс.

В случае полного развития первичного фолликула из каждой такой клетки возможно образование яйцеклетки, пригодной для оплодотворения. Однако **в течение всего периода половой зрелости женщины полностью созревают лишь 400–500 фолликулов.** Остальные первичные фолликулы погибают, при этом сначала погибает сама яйцевая клетка, затем подвергается жировому перерождению и вакуолизации фолликулярный эпителий, жидкость фолликула всасывается, полость его запустевает и облитерируется прорастающей её соединительной тканью. Процесс гибели фолликулов называется атрезией фолликулов.

Развитие фолликулов начинается с деления фолликулярных клеток и превращения их из первоначально плоских в кубические, а затем в высокопризматические. В результате деления клетки, называемые теперь зернистыми, или гранулёзными, заполняют весь фолликул. По мере дальнейшего развития жидкость, сецернируемая зернистыми клетками, начинает раздвигать их, отеснять к периферическим слоям фолликула. Внутри фолликула образуется полость, заполненная фолликулярной жидкостью. Сам фолликул становится большим по объёму, растягивается и из компактного образования превращается в полое образование, называемое зрелым фолликулом (графовым фолликулом или графовым пузырьком). Развивающийся фолликул тормозит созревание других фолликулов; соответственно другие начавшие созревать фолликулы подвергаются атрезии. **Размер зрелого фолликула составляет не менее 16–18 мм в диаметре.** Зрелый фолликул окружён снаружи фиброзной соединительной тканью, состоящей из двух слоёв: наружного тонкого слоя плотной соединительной ткани и внутреннего, богатого сосудами и состоящего из крупных соединительнотканых клеток.

Внутренний слой полости фолликула выстлан несколькими рядами эпителиальных клеток, образующих зернистую оболочку. Место, где зернистые клетки фолликула скапливаются в большом количестве и

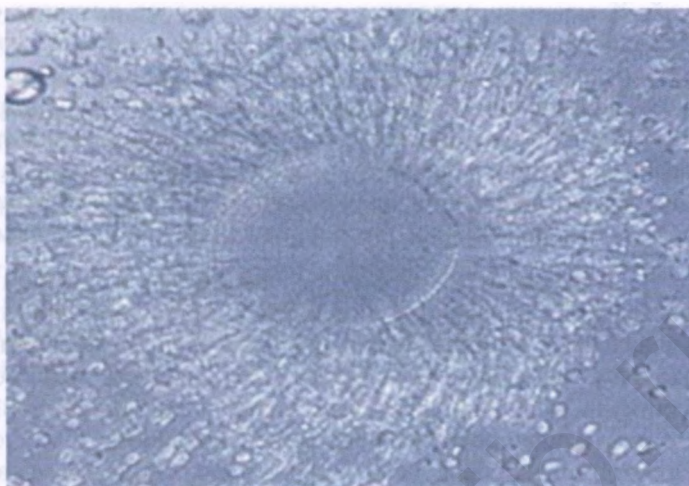


Рис. 1-4. Яйцеклетка. Уникальная фотография с помощью сканирующего электронного микроскопа и камеры Hasselblad. Photo Lenart Nilsson.

образуют холмик, обращённый внутрь фолликула, называют яйценосным бугорком. Здесь находится яйцевая клетка. Она окружена тремя оболочками:

- 1) желточной, образующей поверхностный слой цитоплазмы яйцеклетки;
- 2) толстой блестящей оболочкой фолликулярного эпителия;
- 3) лучистым венцом — лучеобразно расположенными в два-три слоя зернистыми клетками, непосредственно прилегающими к яйцеклетке (рис. 1-4).

Зернистые клетки участвуют в питании яйцеклетки. Образующаяся фолликулярная жидкость приводит не только к увеличению размеров граафова пузырька, но и к чрезмерному растяжению выдающегося над поверхностью яичника его полюса. Покрывающая его белочная оболочка перерастягивается, обескровливается, истончается и, наконец, разрывается. В результате вскрытия граафова пузырька освобождается зрелая яйцеклетка. Фолликулярная жидкость под давлением изливается из места разрыва (стигмы) и уносит яйцеклетку. **Разрыв фолликула с высвобождением яйцеклетки называется овуляцией.**

С момента выхода яйцеклетки из фолликула завершается её внутрифолликулярная жизнь, продолжающаяся 14–15 дней, и начи-

нается внефолликулярная. **Длительность внефолликулярной жизни яйцеклетки около 20 ч, но не более 24 ч.** Данное положение принципиально для решения многих практических вопросов, связанных с оплодотворением (определение срока забора яйцеклетки) и предупреждением нежелательной беременности (уточнение ритм-метода). В целом, если суммировать длительность жизни сперматозоида (48 ч) и яйцеклетки (48 ч), **«опасных» дней при использовании ритм-метода получается не более трёх (!).**

Освободившаяся из фолликула яйцеклетка оказывается в брюшной полости, что создаёт возможность её поступления в просвет трубы и продвижения в полость матки. После вскрытия граафова пузырька внутренняя его стенка спадается в складки, а сама полость заполняется кровью. В это же время начинается бурное развитие и размножение зернистых клеток, которые теперь носят название лютеиновых. Они продуцируют прогестерон. Образовавшееся на месте лопнувшего фолликула тело превращается во **временный орган внутренней секреции — жёлтое тело.** Объём жёлтого тела быстро увеличивается; начинает вырабатываться прогестерон.

Дальнейшее развитие жёлтого тела зависит от судьбы яйцеклетки. При отсутствии оплодотворения весь процесс заканчивается гибелью жёлтого тела менструации в течение 12–15 дней. В результате на месте бывшего жёлтого тела остаётся соединительнотканый рубец — белое тело. Оно сохраняется в яичнике несколько лет, затем рассасывается и исчезает. В случае наступления беременности жёлтое тело пышно развивается, и его называют уже **жёлтым телом беременности.**

После полового сношения (коитуса) эякулят попадает во влагалище женщины, преимущественно в задний его свод, куда при положении матки в *anteflexio-versio* обращена влагалищная часть шейки матки. Часть эякулята вытекает из влагалища. В оставшемся во влагалище эякуляте далеко не все сперматозоиды сохраняют жизнеспособность. **Под действием кислой среды огромное количество сперматозоидов гибнет или теряет подвижность.** Оставшиеся сперматозоиды преодолевают препятствие в виде слизистой пробки шейного канала, проникают в канал шейки, затем в полость матки (уже через 30 мин), а через 1–2 ч — в просвет маточной трубы. Сперматозоиды сохраняют оплодотворяющую способность 48 ч.

Оплодотворением (зачатием) называют процесс слияния двух половых клеток — мужской и женской — и их взаимную ассимиляцию (рис. 1-5).

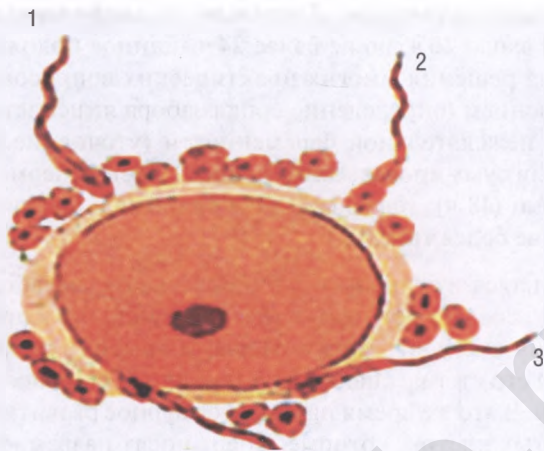


Рис. 1-5. Проникновение сперматозоидов в яйцеклетку. Сперматозоид связывается со специальной зоной на яйцеклетке (1), под действием ферментов, находящихся на головке сперматозоида, оболочка яйцеклетки растворяется (2). Далее сперматозоид располагается по касательной к яйцеклетке (3), мембраны клеток сливаются, содержимое клеток объединяется, и начинается развитие нового организма.

До настоящего времени точно не установлено, где происходит процесс оплодотворения. Одни исследователи полагают, что оплодотворение начинается в ампулярной части маточной трубы, другие же считают, что слияние двух начал происходит в брюшной полости и лишь затем оплодотворённая яйцеклетка захватывается фимбриями маточной трубы. В маточных трубах происходит активация (капацитация) сперматозоидов под влиянием слизистого секрета, который выделяют железистые клетки, стимулируемые прогестероном. Затем наступает **акросомальная реакция**: лизосомоподобные тельца, содержащиеся в головке сперматозоида, растворяют оболочку яйцеклетки и сперматозоид проникает внутрь (рис. 1-6).

Полагают, что при оплодотворении происходит распад лизосом и освобождение их ферментов, а также набора ферментов других органелл, активизирующих биохимические реакции в яйцеклетке. В цитоплазму проникает один сперматозоид — его головка, шейка и промежуточная часть, а хвостик отбрасывается. За счёт кортикальных гранул образуется оболочка оплодотворения — новая мембрана, препятствующая вхождению других сперматозоидов.



Рис. 1-6. Проникновение сперматозоида в яйцеклетку. Уникальная фотография с помощью сканирующего электронного микроскопа и камеры Hasselblad. Photo Lenart Nilsson.

Ядра женской и мужской половых клеток превращаются в пронуклеусы. При сближении их наступает стадия синкариона (стадия слияния двух ядер), возникает зигота, и к концу первых суток после оплодотворения начинается дробление. Дробление на бластомеры (шары дробления) происходит по строго обусловленной генетической программе через сутки после оплодотворения и в течение последующих 3 дней. Дробление зиготы человека полное, неравномерное, асинхронное, совершается со скоростью одного деления в сутки (рис. 1-7).

Уже первые два бластомера друг от друга отличаются: один «тёмный», более мелкий, второй крупнее, но



Рис. 1-7. Эмбрион человека на третий день после оплодотворения (42 ч). Уникальная фотография с помощью сканирующего электронного микроскопа и камеры Hasselblad. Photo Lenart Nilsson.



более светлый. «Светлые» бластомеры (наружные) дробятся быстрее и через 50–60 ч в один слой окружают «тёмные» — формируется морула. Через 40 ч появляются 4 бластомера, на 4-е сутки зародыш состоит из 7–12 бластомеров, а из морулы начинает образовываться бластоцист — полный пузырёк, заполненный жидкостью. В течение 3 сут он находится в маточной трубе.

В зависимости от числа бластомеров выделяют первую и вторую стадии развития морулы. В течение 4-х суток по мере уплощения наружного слоя бластомеров и увеличения внутренней полости (бластоцеля) образуется свободная бластоциста, или третья пре-сомитная стадия. В бластоцисте дифференцируются две группы клеток: поверхностные «светлые» клетки, формирующие наружный тонкий слой (дают начало первичному трофобласту, заключённому в блестящую оболочку), и «тёмные» клетки, из которых состоит эмбриобласт. **Первичный трофобласт — стволовая клетка для большинства клеток и тканей плаценты, а эмбриобласт — источник всех клеток и тканей зародыша и связанных с ним оболочек.**

Бластогенез состоит из стадии свободной бластоцисты и имплантации. Эмбриобласт в виде скопления небольшого количества клеток (зародышевый узелок) прикрепляется изнутри к трофобласту. В таком виде бластоциста на 4-е сутки попадает в матку и в течение суток свободно лежит в матке (стадия свободной бластоцисты).

С 6-х по 7-е сутки происходит имплантация (нидация) эмбриобласта. В трофобласте появляются цитоплазматические выросты (первичные ворсинки), зародышевый узелок превращается в зародышевый диск (зародышевый щиток). Дробление клеток трофобласта и зародышевого узелка происходит независимо друг от друга. Эту стадию дробления называют эпибластулой. Зародышевый щиток отличается плотным строением, в нём различают две группы клеток: эктобласт (эктодерма) и энтобласт (энтодерма). Зародыш быстро увеличивается в объёме не только за счёт деления клеток, но и проникновения и скопления белоксодержащей жидкости, попадающей через трофобласт. В результате эпибластула превращается в зародышевый пузырёк.

В дальнейшем вокруг зародышевого пузырька намечается бороздка, затем она постепенно углубляется. Таким образом формируется ножка, соединяющая брюшную часть зародыша со всей остальной частью зародышевого пузырька. Эту часть зародышевого пузырька называют желточным мешком, а ножку, соединяющую последний с

зародышем, — желточным протоком. По мере истощения питательных веществ, содержащихся в желточном мешке, стенки его спадаются и атрофируются. Одновременно с образованием желточного мешка эктодерма и пристеночная пластинка мезодермы приподнимаются в виде складки вокруг выпуклой спинной поверхности зародыша. Складки разрастаются со всех сторон по направлению друг к другу и смыкаются над спинкой зародыша. В результате зародыш оказывается заключённым в два мешка.

Первый, внутренний, непосредственно примыкающий к зародышу, называют **амнионом**. Он состоит из эпителиальных клеток эктодермы и плодовой соединительной ткани — пристеночной пластинки мезодермы. Второй наружный мешок окружает зародыш вместе с желточным мешком и **носит название серозной оболочки**. Он состоит из эктодермы, т.е. слоя одних лишь эпителиальных клеток; из него в дальнейшем формируется хорион (рис. 1-8). По всей поверхности серозной оболочки на 2-й неделе развития зародыша образуются клеточные разрастания в виде выступов. Эти выступы **называют первичными ворсинками**, а покрытая ими серозная оболочка носит теперь **название первичного хориона**. В это же время из задней кишки зародыша образуется выступ, имеющий богатую сосудистую сеть, сообщаемую непосредственно с аортой зародыша. Это образование — **аллантаис**.

Аллантаис быстро разрастается, удлиняется и достигает первичного хориона. Ответвления сосудов аллантаиса вместе с окружающими их соединительнотканными элементами проникают теперь в полые первичные ворсинки. Первичный хорион превращается таким образом в **истинный хорион**, который способен поглощать питательные вещества из окружающих ворсинки материнских тканей и доставлять их к плоду.

Мешок амниона, первоначально тесно примыкающий к выпуклой части тела зародыша, всё больше наполняется околоплодной жидкостью (её синтезирует эпителий, выстилающий амнион). В результате увеличения объёма околоплодной жидкости амнион приближается к внутренней поверхности серозной оболочки и тесно соприкасается с ней. Одновременно околоплодная жидкость сдавливает желточный проток, остатки желточного пузыря и аллантаис с заключёнными в нём сосудами, приближает их друг к другу. Затем они соединяются в общий канатик, который с одной стороны прикрепляется к плоду в области пупка, а с другой — к хориону. Так образуется **зачаток пуповины**.

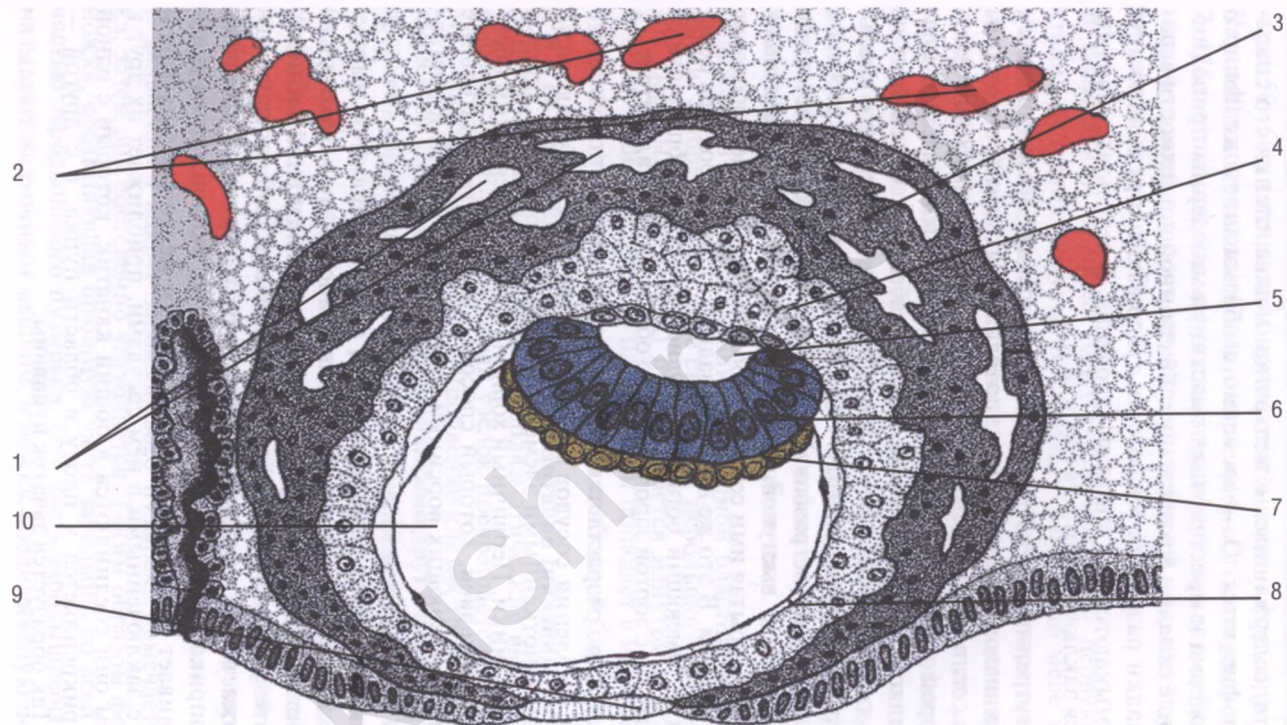


Рис. 1-8. Бластоциста человека на 9-е сутки. Синцитиотрофобласт представлен большим числом лакун (из Sadler T.W. Langman. Medical embryology. 7th ed. — Williams and Wilkins, 1995). 1 — лакуны трофобласта, 2 — расширенные сосуды, 3 — синцитиотрофобласт, 4 — цитотрофобласт, 5 — амниотическая полость, 6 — эпибласт, 7 — гипобласт, 8 — оболочка экзоцелома, 9 — фибриновая пробка, 10 — полость экзоцелома (примитивный желточный мешок).

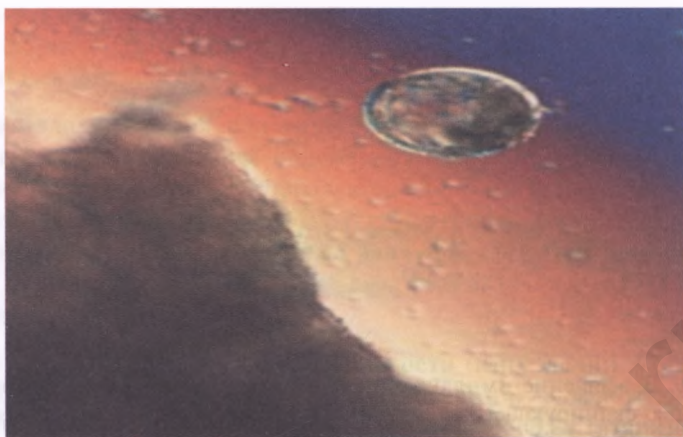


Рис. 1-9. Подготовка к имплантации (5-е сутки). Уникальная фотография с помощью сканирующего электронного микроскопа и камеры Hasselblad. Photo Lenart Nilsson.

Имплантация происходит в две стадии: адгезия (прилипание) и инвазия (проникновение) (рис. 1-9).

На первой стадии трофобласт прилипает к стенке матки и начинает дифференцироваться на цитотрофобласт и синцитиотрофобласт. **Цитотрофобласт** сохраняет связь с оболочкой зародыша. **Синцитиотрофобласт** представляет собой периферический слой в виде массы цитоплазмы с несколькими ядрами без клеточных границ, т.е. типичный симпласт (примитивные, или преворсинчатые, ворсинки). Во время второй стадии лизосомы этих примитивных ворсинок синцитиотрофобласта выделяют протеолитические, гликолитические и другие ферменты, которые «растворяют» ткани слизистой оболочки матки. Лизосомы снабжены широким набором гидролитических ферментов, предназначенных для внутри- и внеклеточной деградации биологических макромолекул. Блостоциста активно внедряется между эпителиальными клетками эндометрия и в конечном итоге располагается внутри стромы (рис. 1-10).

Внедрение бластоцисты сопровождается специфическими морфологическими и метаболическими изменениями, способствующими клеточному росту и дифференциации. Однако существует мнение, что на ранних стадиях имплантации трофобласт не обладает выраженными цитолитическими свойствами, а разрушение слизистой оболочки



Рис. 1-10. Завершение имплантации (8-е сутки). Уникальная фотография с помощью сканирующего электронного микроскопа и камеры Hasselblad. Photo Lenart Nilsson.

матки в месте имплантации связано с аутолизом под действием лизосом самого маточного эпителия. Предполагают, что под контролем прогестерона лизосомы эндометрия путём эндоцитоза переваривают макромолекулы и таким образом влияют на «молекулярную окружающую среду» бластоцисты. В результате они передают важную информацию для имплантации бластоцисты и предотвращают её отторжение. В месте контакта трофобласта и маточного эпителия происходит своеобразное «саморазрушение» слизистой оболочки матки под действием протеолитической и глюкозидазной активности лизосом. Однако до сих пор до конца процессы взаимодействия бластоцисты и ткани матки при имплантации не изучены. Другими исследованиями (Милованов А.П., 1999) установлено, что наивысшей ферментативной активностью обладают клетки цитотрофобласта. Первичный трофобласт активно выделяет протеолитические ферменты. Полнота и глубина инвазии зависят главным образом от литической способности трофобласта.

Пролиферация и инвазия трофобласта служат примером строго дозированного и нацеленного на определённый объект «опухолевого» роста. Пролиферация и инвазия ограничены «собственным» структурным белком гравидарного эндометрия — **эндометриального протеина плацентарного α -1-микроглобулина** [ПАМГ, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), IGFBP-1 (insulin-like growth factor binding proteins — инсулиноподобный белок-связывающий фактор роста), PP-12 (placental protein 12 — плацентарный протеин 12)]. Данный белок

синтезируют свободные рибосомы материнской зоны ранней плаценты (хориона). ПАМГ представляет собой органоспецифический антиген плаценты.

Ещё до оплодотворения под воздействием прогестерона происходят децидуальные превращения эндометрия, подготавливающие его к имплантации, кроме того, образуются дополнительные ветвления эндометриальных желёз и возникает гипертрофия их эпителиоцитов, синтезирующих эндометриальные белки. К таким белкам, помимо ПАМГ, относится α -2-микроглобулин фертильности (АМГФ), или гликоделин.

АМГФ — α -2-микроглобулин фертильности (гликоделин А, плацентарный протеин — PP14, PER и другие названия) — был открыт отечественными биохимиками Д.Д. Петруниным и Ю.С. Татариновым в 1976 г. АМГФ относится к прогестеронзависимым белкам (Dalton C.F. et al., 1995; Dutta B. et al., 1998; Miller R.E. et al., 1998; Mylonas I. et al., 2000). Он присутствует в эпителии маточных труб, секреторном эндометрии, децидуальной оболочке плаценты и семенных пузырьках; его не обнаруживают в нормальных тканях яичника, молочной железы, простаты, яичка, эпидидимуса, семявыносящих протоков, а также в не относящихся к репродуктивному тракту органах плодов и взрослых. У небеременных женщин синтез АМГФ осуществляют железистые эпителиальные клетки эндометрия и мерцательный эпителий маточных труб (Julkunen M. et al., 1986; Riittinen L. et al., 1989; Lalitkumar P.G.L. et al., 1998).

АМГФ — мощный иммуносупрессор (Bolton A.E. et al., 1987; Rachmilewitz J. et al., 1999). Установлено, что при нормальной функции яичников уровень АМГФ в периовуляторном периоде очень низок. Увеличение его концентрации начинается в последнюю неделю лютеиновой фазы и достигает пика во время менструации. Такой же высокий уровень сохраняется в течение первых дней следующего цикла (Татаринов Ю.С., Посисеева Л.В., Петрунин Д.Д., 1998; Болтовская М.Н. с соавт., 2001). Интересный факт: **начало синтеза и секреции АМГФ совпадает со временем поступления бластоцисты в полость матки**, где этот белок обеспечивает локальное подавление иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион (Dell A. et al., 1995; Калинина Е.А. и соавт., 1999).

В связи с терминологической путаницей, обилием синонимов названий белков ПАМГ и АМГФ в отечественной и зарубежной литературе далее будут использованы названия ПАМГ и АМГФ.



Имплантация возможна лишь в том случае, если степень чувствительности эндометрия соответствует способности бластоцисты к имплантации. При взаимодействии эмбрионов с нечувствительным (неготовым) эндометрием имплантация не происходит. **Это послужило толчком к развитию теории о существовании «окна имплантации».** У человека имплантационное окно ограничено, как правило, 18–24-м днём менструального цикла; способность эндометрия к рецепции бластоцисты полностью пропадает на 24-й день. На 18–24-й дни маточный эндометрий наиболее восприимчив к эмбриону, что сопровождается выработкой большого количества разнообразных биологически активных веществ (Lessey B.A., 2000).

Определение степени «чувствительности к имплантации эндометрия» ведётся в двух направлениях. Первое направление — выявление методом электронной микроскопии физиологических изменений, соответствующих фазе менструального цикла (Nikas G., 2000), второе направление — выявление молекул адгезии на поверхности эндометрия, которые взаимодействуют со своими лигандами на соответствующем эпителии бластоцисты (Lessey B.A., 2000). Процессы адгезии идентичны процессам адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке. Показателем готовности эндометрия служит также появление в его клетках больших цитоплазматических образований — пиноподов. Они появляются в период с 18-го по 24-й день менструального цикла, т.е. во время открытого окна имплантации, одновременно с образованием некоторых молекул адгезии (Nikas G., 2000).

Роль молекул адгезии в процессе имплантации бесспорна. **Особое значение имеют интегрины — одни из трёх видов клеточных рецепторов, которые обеспечивают межклеточные контакты эмбриона и компонентов внеклеточного матрикса эндометрия:** фибронектина, коллагена, ламинина, энтактина, витронектина, тромбоспондина, остеопонтина (Cho D.J. et al., 1999).

Если дифференцировка эндометрия и эмбриогенеза десинхронизирована, имплантация не происходит либо происходит с дефектами, что, в свою очередь, обуславливает бесплодие или раннюю потерю беременности.

Следует отметить, что **время поступления бластоцисты в полость матки совпадает с началом синтеза и секреции АМГФ и ТБГ** (трофобластический глобулин, β 1-гликопротеид, SP1, PSG или PPAР-С). Это подтверждает гипотезу о важной роли ТБГ в имплантации эмбриона. ТБГ действует как локальный иммуносупрессор и защи-

щает развивающийся зародыш от иммунного ответа материнского организма. АМГФ выполняет важную функцию транспорта необходимых для эмбрионального развития гидрофобных молекул из тканевого окружения в период, когда плацента только формируется и отсутствует плацентарная циркуляция.

Поскольку АМГФ относится к прогестеронзависимым белкам, прогестерон не только способствует ранней беременности путём влияния на рост и развитие миометрия, но и поддерживает миометрий в состоянии покоя в результате нейтрализации действия окситоцина, снижения синтеза простагландинов. Прогестерон опосредованно через АМГФ препятствует отторжению зародыша.

Также установлено, что прогестерон — один из основных гормонов, который ингибирует опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения плода (Сидельникова В.М., 2002). В лимфоцитах периферической крови присутствуют рецепторы к прогестерону, причём их доля возрастает по мере увеличения срока гестации (Szekeres-Bartho J., 2001). В момент взаимодействия прогестерона с рецепторами CD8⁺ Т-лимфоциты продуцируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF). Последний воздействует на естественные киллерные клетки (NK), направляет иммунный ответ матери на эмбрион в сторону менее активных NK-клеток — больших гранулярных лимфоцитов с фенотипом CD56⁺, CD16⁻. В присутствии этих клеток иммунный ответ матери реализуется через Т-хелперы II типа (Th-II), которые продуцируют регуляторные цитокины (интерлейкины — ИЛ) ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13. Подобный же механизм действия лежит в основе применения гестагенных препаратов в ранние сроки беременности [например, дидрогестерона («Дюфастона»)]. Дидрогестерон, воздействуя на прогестероновые рецепторы и стимулируя синтез PIBF, модифицирует таким образом иммунный ответ матери в направлении сохранения беременности.

При низком содержании прогестерона или поражении рецепторов прогестерона PIBF присутствует в малом количестве. В этих условиях иммунный ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону лимфокин-активированных киллеров (LAK), несущих маркёры CD56⁺, CD16⁺. В результате ответ матери сдвигается в сторону более активного ответа через Т-хелперы I типа (Th-I) с продукцией в основном провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α — ФНО- α , γ -интерферон, ИЛ-1, ИЛ-6).

Согласно полученным данным, эндогенный прогестерон стимулирует местную продукцию протеинов. Последние связывают НК-клетки,



вызывая их апоптоз. В последние годы появились данные о наличии подобных свойств только у эндогенного прогестерона. Это объясняет отсутствие достоверных сведений об эффективности назначения прогестинов в ранние сроки беременности.

Провоспалительные цитокины обладают не только прямым эмбриотоксическим эффектом, но также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование. Избыточное количество провоспалительных цитокинов приводит к активации протромбиназы и, как результат, — к тромбозу, инфаркту трофобласта, его отслойке и, в конечном итоге, раннему выкидышу.

Цитокины — обширная группа белков, регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток путём связывания со специфическими рецепторами на клетках-мишенях. В отличие от гормонов, они действуют, в основном, на пара- и аутокринном уровне. Цитокины разделяют на три основные группы в зависимости от структуры и функции: ростовые факторы (колониестимулирующие факторы, эпидермальный фактор роста, ИФР и др.), семейство ФНО и спиральные цитокины (интерлейкины, интерфероны). Цитокины — важные физиологические регуляторы апоптоза. Эффект цитокинов на клетки неоднозначен: для одних клеток они выступают в роли индуктора, а для других — ингибитора апоптоза. Это зависит от типа клетки, стадии её дифференцировки, функционального состояния клетки (Белушкина Н.Н. с соавт., 1998). Цитокины являются медиаторами сигналов, которыми обмениваются клетки трофобласта с клетками эндометрия во время имплантации. Значение системы цитокинов в процессе формирования нормальной беременности неоспоримо, однако сложная цепь реакций, ведущая к прерыванию беременности, не ясна и подлежит дальнейшему изучению. Исследования К. Fukushima et al. (2005) показали, что ФНО, VEGF (vascular endothelial growth factor — сосудистый эндотелиальный фактор роста) и ЕСМ (extracellular matrix — экстрацеллюлярный матрикс) совместно регулируют развитие вневорсинчатого трофобласта, в том числе изменения клеток и внутрисосудистую дифференцировку, через сигналы интегринов, что способствует развитию и поддержке успешно протекающей беременности.

Е.Ю. Запертова (2005) показала, что у женщин с привычным невынашиванием беременности максимальные значения провоспалительных цитокинов в крови и слизи цервикального канала наблюдаются в момент прерывания беременности; такие значения сохраняются в течение 1 мес, превосходя нормальные значения в 2 раза и более.

Вне беременности соотношение Th-I/Th-II у женщин с привычным невынашиванием беременности приближено к норме при высоких значениях как провоспалительных, так и регуляторных цитокинов. При наступлении следующей беременности активизируются инфекционные агенты, персистирующие в эндометрии матери, и провоспалительная реакция сдвигается в сторону Th-I.

Имплантация происходит чаще всего на задней стенке верхнего сегмента матки в том месте, где проходит кровеносный сосуд вблизи от поверхности эндометрия. Данный участок в будущем будет называться маточно-плацентарной областью (плацентарное ложе) (рис. 1-11).

В понятие «маточно-плацентарная область» входит зона непосредственного контакта якорных ворсин плаценты с эндометрием и прилежащими слоями миометрия. Кроме этого родового термина, употребляют и другие обозначения в зависимости от срока гестации. На этапе имплантации эту область называют имплантационной площадкой или цитотрофобластическим щитом. В дальнейшем, по мере формирования плаценты, подлежащий эндометрий носит название *decidua basalis* (в отличие от *decidua parietalis*, входящей в состав плодных оболочек). В конце III периода родов при рождении плаценты линия её отрыва проходит примерно посередине *d. basalis*. Последняя делится на две части: базальную пластинку (оторвавшиеся фрагменты на материнской поверхности плаценты) и плацентарное ложе, или площадку матки (оставшиеся части эндометрия с прилежащим слоем миометрия).

В состав маточно-плацентарной области входят:

- плацентарные части (якорные ворсины, интерстициальный и внутрисосудистый цитотрофобласт, многоядерные гигантские клетки);
- материнские компоненты (спиральные артерии, вены, эндометриальные железы, децидуальные клетки и элементы интерстиция, пучки миометрия).

Морфогенез имплантационной площадки и маточно-плацентарной области происходит в несколько этапов (Кадыров М., 1999).

Первый этап — преворсинчатый; характеризуется интенсивным процессом децидуализации эндометрия. По мере имплантации blastocysty вглубь эндометрия вокруг неё децидуализация идёт более быстрыми темпами, чем в *d. parietalis*. С 7–8-го по 15–16-й дни происходит формирование трофобластического щита, или панциря, между зародышевым мешком и подлежащим эндометрием.



ИМПЛАНТАЦИЯ

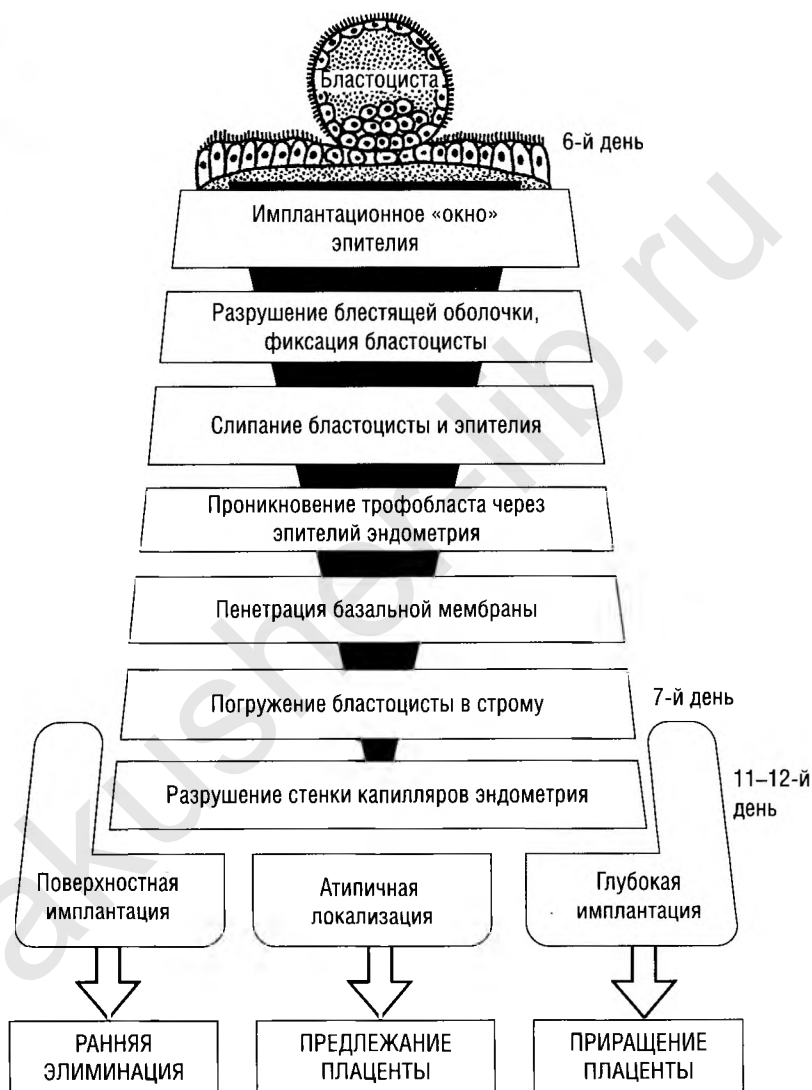


Рис. 1-11. Этапы имплантации бластоцисты через эпителий в эндометрий. Внизу представлены основные виды нарушений имплантации.

Примерно на 8–12-е сутки в зоне шита образуются небольшие полости, заполненные материнской кровью, — лакунарная стадия формирования гемохориальной плаценты. Фактически этот отрезок гестации следует назвать преворсинчатым этапом развития маточно-плацентарной области, так как он включает в себя главным образом децидуализацию, первоначальную инвазию из поверхностного слоя бластоцисты — первичного трофобласта (стволовой клетки для большинства клеток и тканей последа).

Второй этап — плацентация. На 13–19-е сутки путём врастания мезенхимы в клеточные колонны формируются вторичные, или мезенхимальные, ворсины в зоне редуцирующегося цитотрофобластического шита. В это время окружающие маточные железы представлены ветвящимися полостями с активно секретирующим эпителием. При иммуногистохимии в нём идентифицируется эндометриальный белок ПАМГ — ограничитель инвазии цитотрофобласта. Возрастающий объём высокодифференцированных децидуальных клеток отмечен по всему эндометрию матки. В *d. basalis* преобладает рассеянная инвазия интерстициального цитотрофобласта, который концентрируется вокруг узких сечений спиральных артерий эндометрия, однако не инвазирует их стенки.

Третий этап включает важнейшие процессы аутохтонного ангиогенеза в строме мезенхимальных ворсин (начинаются с 20–21-го дня) и **интенсивной инвазии цитотрофобласта в стенки спиральных артериол и артерий *d. basalis*** (4 нед), т.е. начало **первой волны инвазии**. При продвижении цитотрофобласта в чужеродной антигенной среде вокруг и внутрь стенки спиральных артерий лизируются мышечные элементы и эндотелий, их просвет заметно расширяется. Процесс лизиса мышечно-эластических элементов и эндотелия спиральных артерий с замещением их фибриноидом, резким расширением просвета и формированием устья, открытого в межворсинчатое пространство плаценты, называют гестационной перестройкой спиральных артерий в маточно-плацентарные артерии. Выделены два пика инвазивной активности цитотрофобласта — **первая волна** (6–8 нед) и **вторая волна** (16–18 нед), посредством которых осуществляется последовательный прирост объёма маточно-плацентарного кровотока и оптимальное развитие плода. Нарастающий объём гестационной перестройки этих артерий характеризуется появлением вокруг инвазирующего цитотрофобласта первых фрагментов фибриноида, замещающего погибшие эластомышечные компоненты стенок спиральных артерий, которые постепенно трансформируются в маточ-



но-плацентарные артерии. Гестационная перестройка спиральных артерий, арозия их концевых отделов и образование открытых устьев в межворсинчатое пространство происходят в течение 4–6 нед и дают начало маточно-плацентарному кровотоку.

Четвёртый этап взаимодействия инвазирующего цитотрофобласта и ворсин плаценты обеспечивает новый ускоряющий фактор — **проникновение цитотрофобласта в просвет бывших спиральных артерий и его активная пролиферация в зоне погибшего эндотелия**. Этот внутрисосудистый процесс пролиферации цитотрофобласта начинается на 6-й неделе. Первоначальная, преимущественно интерстициальная, инвазия цитотрофобласта как бы «взламывает» стенки спиральных артерий извне, со стороны их адвентиции, последовательно лизируя мышечную оболочку и эндотелиальный покров, подготавливая тем самым почву для внутрисосудистой инвазии. В этой связи интересен факт совпадения начала внутрисосудистой пролиферации цитотрофобласта с появлением первых многоядерных гигантских клеток в строме *d. basalis*. Иными словами, пройденный ранее пик интерстициальной инвазии цитотрофобласта реализуется появлением его первых тупиковых, многоклеточных модификаций. Мощная внутрисосудистая инвазия и пролиферация цитотрофобласта, подтверждённая обнаружением многих слоёв этих клеток с высокой пролиферативной активностью, завершает гестационную перестройку маточно-плацентарных артерий в пределах подлежащего эндометрия.

Для пятого этапа формирования плацентарной площадки матки характерна последовательная эктазия просвета эндометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий, что обеспечивает адекватный прирост объёма крови в межворсинчатом пространстве плаценты. Это, в свою очередь, мощно стимулирует образование кровеносной сети в ворсинчатом дереве, трансформацию ворсин эмбрионального типа, способных осуществлять процессы диффузии газов и необходимых веществ от плаценты к тканям и органам эмбриона.

По сути, выделенные этапы взаимодействия инвазии цитотрофобласта в плацентарной площадке матки с развивающейся плацентой **характеризуют первую волну инвазии трофобласта** и объясняют ускоренные темпы формирования ворсин, образования плацентарно-эмбрионального кровообращения и, главное, интенсивный органогенез у эмбриона.

В 13–14 нед *d. basalis* имеет в своём составе много бывших спиральных артерий с полной гестационной перестройкой, т.е. маточно-плацентар-

ных артерий. Для них свойственны широкие просветы, заполненные материнскими эритроцитами, единичные сохранные эндотелиоциты и полное замещение эластомышечных компонентов фибриноидом, в толще которого отмечаются единичные клетки интерстициального цитотрофобласта (преобладают высокодифференцированные формы). Эти же клетки расположены вокруг артерий среди множества мелких лимфоцитов — гранулоцитов материнской крови.

Затухает первая волна инвазии интерстициального цитотрофобласта и, вероятно, вневорсинчатого цитотрофобласта в течение 11–14 нед гестации (Милованов А.П., 1999).

После фазы «отдыха», продолжающейся несколько недель, на 16-й неделе **запускается вторая волна инвазии цитотрофобласта**, главным образом, за счёт продвижения вневорсинчатого цитотрофобласта в миометриальные сегменты спиральных артерий. В это же время начинается инвазия интерстициального цитотрофобласта в глубокие отделы миометрия. Здесь отмечена максимальная плотность распределения гигантских многоядерных клеток в интерстиции между мышечными пучками.

Степень взаимодействия вневорсинчатого цитотрофобласта с интерстициальным на данном этапе инвазии не выяснена. Скорее всего, интерстициальный цитотрофобласт проникает в миометрий для индукции локальных изменений в сосудистой стенке. Он действует извне, со стороны адвентиции, т.е. подготавливает почву для второй волны инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта. Последний появляется только в местах разрушения эндотелия или дефектов средней оболочки. Следовательно, вторая волна инвазии цитотрофобласта приводит к расширению просвета миометриальных сегментов спиральных артерий и значительному приросту объёма маточно-плацентарного кровотока к середине беременности.

Большая часть инвазирующих интерстициальных и внутрисосудистых цитотрофобластов проникает в имплантационную площадку из остатков клеточных колонн. Таким образом, на ранних этапах гестации превалирует **первый путь инвазии**: цитотрофобласт клеточных колонн → цитотрофобласт в составе щита → интерстициальный цитотрофобласт → внутрисосудистый цитотрофобласт (рис. 1-12).

Важным фактом стало обнаружение новых очагов пролиферации интерстициального цитотрофобласта из оснований так называемых якорных ворсин. Раньше им отводили исключительно механическую,

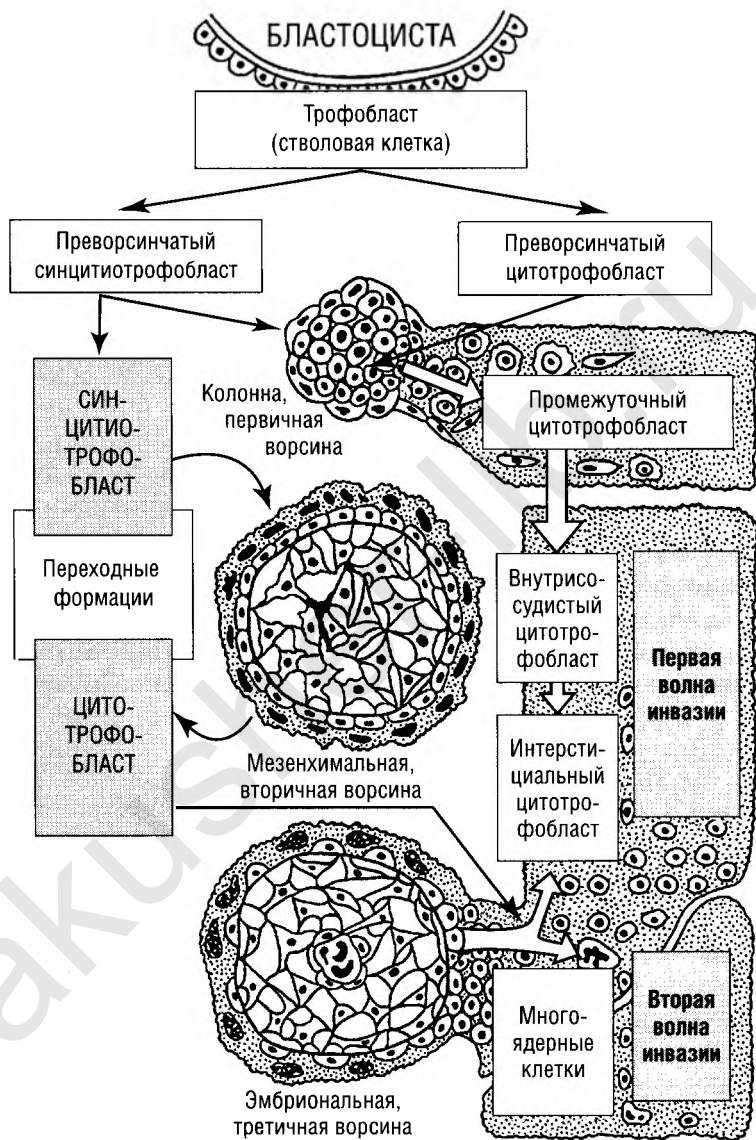


Рис. 1-12. Гистогенез трофобласта в составе бластоцисты — стволовой клетки для ранней плаценты.

или опорную, функцию (фиксирующие ворсинчатое дерево ворсины). В настоящее время доказана их способность формировать пролифераты из ворсинчатого цитотрофобласта в сторону *d. basalis*.

Обнаружена новая принципиальная особенность морфогенеза маточно-плацентарной области. Ворсинчатый цитотрофобласт служит камбием не только для регенерации синцитиотрофобласта ворсин, но и источником пролиферирующих и инвазивных форм вневорсинчатого цитотрофобласта, соответственно — для интерстициального и внутрисосудистого цитотрофобластов в составе маточно-плацентарной области. **В результате формируется второй путь инвазии:** ворсинчатый цитотрофобласт из оснований якорных ворсин → интерстициальный цитотрофобласт → внутрисосудистый цитотрофобласт. Помимо указанного, после 5-й недели и до конца II триместра других инвазивных процессов не происходит.

На 21–24-й неделе в плаценте происходят прогрессивный продольный рост стволых и промежуточных незрелых ветвей и увеличение числа генераций промежуточных дифференцированных ворсин. Эпителий ворсин, неравномерный по толщине, представлен синцитиотрофобластом и редким цитотрофобластом светлого типа. Синцитиотрофобласт — главный по толщине элемент эпителия ворсин, на его поверхности много нежных микроворсинок, которые образуют так называемую «щёточную» кайму. Её впервые описал N. Kastschenko (1885).

Важным фактором в развитии капиллярного русла ворсин являются первые признаки образования собственного базального слоя. Этот период соответствует этапу перехода промежуточных незрелых ворсин в доминирующий дифференцированный тип.

С увеличением срока гестации ворсинчатое дерево представляется многочисленными опорными ворсинами первого, второго и особенно третьего порядка. Строма их становится более плотной и компактной. Большинство ворсин составляют промежуточные дифференцированные типы, дающие первые терминальные ворсины. Таким образом, в конце II триместра ворсинчатое дерево представлено главным образом разветвлённой системой опорных и промежуточных дифференцированных ворсин и первыми генерациями терминальных ветвей. Сохраняется высокая синтетическая активность синцитиотрофобласта, фибробластов в строме и перицитов вокруг капилляров. Можно с уверенностью говорить о значительном увеличении соединительнотканного компонента в плаценте в целом.

Морфофункциональные изменения эмбриона и его микроокружения

Важная особенность раннего развития человека заключается в том, что рост внезародышевых структур опережает развитие эмбриона. Тем не менее провизорные (временные) органы и структуры редко становятся объектами исследования.

До сих пор не расшифрованы многие стороны жизнедеятельности свободной бластоцисты (4–6-е сутки после оплодотворения). В последние годы стало известно, что бластоциста «издаёт» **многочисленные молекулярные сигналы о своём присутствии**. При наличии в составе всего лишь 100–110 поверхностных клеток (трофоэктодерма) свободная бластоциста секретирует β -ХГ. Этот гормон предотвращает затухание функции жёлтого тела в яичнике и стимулирует бурное его развитие, что обеспечивает возрастающий поток прогестерона, осуществляющего децидуальную трансформацию стромы эндометрия. Кроме β -ХГ, бластоциста секретирует ряд других биомолекул, роль которых пока неизвестна: EGF (эпидермальный фактор роста), α -TGF (трансформирующий фактор роста), PAF (тромбоцитоактивирующий фактор роста), а также цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6). В результате «молекулярного диалога» продуктов бластоцисты и прилежащего эндометрия складываются оптимальные условия для фиксации бластоцисты в образовавшемся «окне внедрения» маточного эпителия.

В последнее десятилетие **появились новые технологические возможности изучения ранних сроков беременности** с помощью прицельной пункции экстраэмбрионального целома, амниональной полости, желточного мешка под контролем ультразвукового исследования (УЗИ).

Суммируя первые результаты, выделяют четыре основных пути обмена между зародышем или эмбрионом и окружающими тканями.

Первый путь обмена — секреция истинных плацентарных гормонов и белков синцитиотрофобластом ранней плаценты и транспорт их в межворсинчатое пространство, а затем в кровеносную систему матери. Этот путь транспорта подтверждают наивысшие концентрации β -ХГ и ТБГ в гомогенатах ворсин (соответственно 63 000–65000 мМЕ/мл и 4,5–6 мкг/мл) и в сыворотке крови матери (32 000–62 000 мМЕ/мл и 5,3–7,9 мкг/мл). В крови матери обнаруживают высокие концентрации плацентарного лактогена и ассоциированного с беременностью гликопротеина (PAPP-A). Ранние продукты секреции синцитиотро-

фобласта обеспечивают главным образом сигнальную функцию, стимулируя гестационную перестройку женского организма.

Второй путь обмена — диффузия продуктов синцитиотрофобласта и материнского организма из межворсинчатого пространства через тонкую хориальную пластинку в соседний экстраэмбриональный целом. В его содержимом определяют высокие концентрации β -ХГ, плацентарной лактатдегидрогеназы, а также гормонов жёлтого тела (прогестерона, эстрадиола). Таким же способом в экстраэмбриональный целом поступает вода и в обратном направлении диффундируют продукты обмена (мочевина, креатинин).

Третий путь обмена — проникновение материнских гормонов и белков из окружающего децидуализированного эндометрия через стенку хориального мешка в экстраэмбриональный целом. Такой путь подтверждают максимальные концентрации эндометриальных белков, в частности ПАМГ, в гомогенатах эндометрия (на 6–8-й неделе — 890 нг/мл, на 9–10-й неделе — 220 нг/мл) и присутствие в амниотической жидкости небольших концентраций ПАМГ, а также другого эндометриального белка АМГФ (соответственно 1754 нг/мл и 3090 нг/мл). В пробах целомической жидкости отмечено также высокое парциальное давление CO_2 , низкое рН и наличие бикарбонатов, т.е. признаки анаэробного метаболического ацидоза.

По мере развития беременности содержание ПАМГ в децидуальной оболочке и амниотической жидкости возрастает, а в сыворотке крови остаётся практически неизменным. По-видимому, децидуальные клетки через продуцируемые ими факторы могут, с одной стороны, способствовать инвазивному росту трофобласта на ранних стадиях беременности, а с другой — должны блокировать инвазию после того, как роль трофобласта в формировании маточно-плацентарного кровообращения будет полностью реализована.

Структурные и функциональные особенности ПАМГ позволяют ему участвовать и в стимуляции, и в ингибции инвазивного роста. ПАМГ содержит специфическую аминокислотную последовательность, свойственную для ряда белков внеклеточного матрикса. Именно к этой последовательности аминокислот присоединяется субъединица интегрин — клеточного рецептора, экспрессирующегося только на инвазирующем цитотрофобласте и обеспечивающего его прикрепление к внеклеточному матриксу. Явная пространственная и временная корреляция между миграционной активностью цитотрофобласта и увеличением количества децидуальных клеток — основного секре-

торного продукта ПАМГ — свидетельствует о том, что ПАМГ может действовать как локальный ограничитель инвазии трофобласта.

Четвёртый путь обмена — строгая селективная диффузия через амниальную мембрану между экстраэмбриональным целомом и амниальной полостью. Амниальная жидкость в I триместре фактически является внутренней средой эмбриона, поскольку его тонкие и несовершенные кожные покровы не могут быть серьёзным препятствием для проникновения биосубстанций из эмбриональных тканей в амниальную полость, и наоборот. В амниальной жидкости обнаружены в умеренных концентрациях продукты синтеза ранней плаценты (β -ХГ, ТБГ, плацентарный лактоген, РАРР-1), окружающего эндометрия (ПАМГ-1, АМГФ, пролактин), желточного мешка (АФП) и эмбриональных тканей (онкоген 125).

Иными словами, в амниальной полости накапливаются продуценты всех компонентов микроокружения эмбриона, необходимые для органогенеза. Вероятно, амниальная мембрана проницаема для продуктов обмена, которые из амниальной полости могут эвакуироваться двумя путями — в экстраэмбриональный целом под влиянием увеличения объёма амниальной полости либо через хориальную пластинку ранней плаценты в межворсинчатое пространство, т.е. в кровоток матери.

На ранних стадиях развития эмбриона человека, до возникновения стабильного кровотока через пуповину, решающее значение в метаболизме зародышевых тканей имеют разнонаправленные потоки гормонов и других белков. Быстро увеличивающаяся в объёме амниальная жидкость играет роль своеобразного аккумулятора питательных и необходимых веществ, которые через кожу диффундируют непосредственно в интенсивно растущие ткани и зачатки органов эмбриона.

Эти данные подчёркивают **необходимость выделения нового важного понятия — микроокружения эмбриона человека**. Тем не менее оно не заменяет понятие «провизорные органы» (желточный мешок, аллантоис и др.), поскольку кроме них включает и окружающие материнские ткани.

Экстраэмбриональные структуры и их функциональное значение

Важным условием эволюции позвоночных и смены места их обитания с водной среды на сушу стало сохранение влажной защитной оболочки вокруг зародышей. Начиная с рептилий,

откладывающих яйца на суше, в филогенезе стали превалировать организмы, у которых зародыш окружат оболочки. Такие оболочки, возникающие из тела самого зародыша, обеспечивают ряд жизненно важных функций: питание, газообмен, удаление или накопление продуктов распада (Карлсон Б., 1983). В связи с этим у большинства млекопитающих, зародыш которых развивается в матке, форма и функция внезародышевых оболочек в основном остаются сходными с рептилиями и птицами.

Среди внезародышевых оболочек выделяют следующие экстраамниальные структуры:

- хорион, или хориальный мешок;
- амнион, или амниальная оболочка вместе с экстраэмбриональным целомом;
- желточный мешок;
- пуповинная ножка с проникающим в неё аллантоисом.

Хорион, или стенка хориального мешка, — наружная внезародышевая оболочка, примыкающая к материнским тканям, в частности к эндометрию. Она служит границей между тканями зародыша и окружающего эндометрия. По мере формирования ранней плаценты хориальная оболочка подразделяется на две части: гладкий хорион, выбухающий в сторону просвета матки, и ветвистый хорион (собственно плацента). Хориальная оболочка участвует в питании, выделении, фильтрации и синтезе многих веществ. В эмбриональном периоде человека хорион служит источником важнейшего промежуточного органа — плаценты гемохориального типа, которая у высших млекопитающих играет роль не только обменного органа, но и синтезирует многочисленные гормоны, что в огромной степени повысило их приспособляемость к различным условиям существования.

Амнион — тонкая эпителиальная оболочка, выстилающая пространство вокруг зародыша и эмбриона. По мере развития амниальных складок возникает амниальный мешок, который наполняется амниотической жидкостью. В ней зародыш оказывается во взвешенном состоянии, что предохраняет его от механических повреждений и сращения с амниальной оболочкой.

На 3–5-й неделях после оплодотворения размеры эмбриона и окружающей его амниальной полости незначительны, поэтому между амниальной мембраной и стенкой хориального мешка существует большое пространство, заполненное рыхло расположенными отростчатыми клетками (экстраэмбриональный целом). Фактически внут-

ри хориального мешка эмбрион покрыт двумя защитными оболочками: амниотической полостью и экстраэмбриональным пространством (отделены друг от друга тонкой амниальной мембраной).

Околоплодные воды, или амниотическая жидкость, образуются в результате секреторной деятельности эпителия амниона. Продукты жизнедеятельности плода, особенно моча, примешиваются к водам, однако в образовании последних они играют ничтожную роль. Количество вод с течением беременности постепенно нарастает и к концу беременности составляет 0,5–1,5 л. Реакция околоплодных вод щелочная.

Физиологическое значение околоплодных вод велико. Они препятствуют образованию сращений между амнионом и кожей плода, делают возможными и лёгкими движения плода, защищают пуповину и плаценту от давления со стороны крупных частей плода, предохраняют плод от толчков и ушибов извне, делают движения плода менее ощутимыми для беременной, влияют на членораспределение и положение плода, на раскрытие маточного зева.

Желточный мешок более развит у рептилий и птиц, поскольку у них он содержит накопленные запасы пищевых веществ. У человека желточный мешок выполняет другие функции. Формируясь из первичной кишки зародыша, желточный мешок сохраняет непосредственную связь с внутренней средой эмбриона и осуществляет ряд важнейших, но временных функций.

- Начиная с 18–19-го дня после оплодотворения в мезенхиме, под эндодермальным слоем стенки желточного мешка, образуются первые кровяные островки, или очаги эритропоэза, которые быстро покрываются эндотелием и формируют капиллярную сеть, поставляя ядерные эритроциты (эритробласты) в первичную эмбриональную кровеносную систему (Coleman E., Calve W., 1979).
- В период с 28-го по 29-й дни желточный мешок служит источником первичных половых клеток, которые мигрируют из стенки пузыря в закладки гонад (Кнорре А.Г., 1969).
- Примерно до 6-й недели желточный мешок продуцирует для эмбриона многие важные белки, такие как α -фетопротеин, ретинол-связанные белки, трансферрин, АМГФ (Thomas T. et al., 1990). Он выполняет роль первичной «печени», так как после 6–7 нед синтезирует белки печени эмбриона.

В дальнейшем желточный мешок сдавливается быстро растущей амниотической полостью, прижимается к ножке тела эмбриона и постепенно редуцируется.

Аллантоис возникает по мере образования каудального конца зародыша из его задней кишки или стенки желточного мешка на 15–16-й день (Кнорре А.Г., 1969; Endland M.A. et al., 1996). У рептилий и птиц аллантаис играет роль накопителя продуктов обмена (мочевина), тогда как у человека данная функция отсутствует. Аллантаис с окружающей его сосудистой сетью становится своеобразным «локомотивом» для продвижения кровеносных сосудов эмбриона и соединения их с образующимися капиллярами стенки хориального мешка и ворсинчатого хориона, т.е. формирования эмбрио-плацентарного кровообращения (Милованов А.П., 1999).

Кроме вышеперечисленных экстраамниальных структур, к таковым следует относить окружающий эндометрий и раннюю плаценту, поскольку развитие зародыша и эмбриона осуществляется в тесном морфофункциональном взаимодействии с эндометрием и плацентарными ворсинами.

Экстраамниальные структуры либо временные (провизорные органы; к ним относят аллантаис и желточный мешок), либо, напротив, интенсивно формируются в эмбриональном периоде и наращивают свои многообразные функции в плодном периоде вплоть до рождения ребёнка. Среди последних наибольшее значение имеют материнские структуры, окружающие вначале зародышевый, а затем эмбриональный мешки, **маточно-плацентарная область, переходящая в плаценту**, а также **амниотическая полость** вместе с экстраэмбриональным целомом.

Становление экстраэмбриального целома, амниотической полости и плаценты

В соответствии с Международной классификацией Карнеги (O’Rahilly P. et al., 1982, 1986), эмбриогенез человека и развитие экстраэмбриональных структур включает 1–8-ю пресомитные стадии (от момента оплодотворения до 18-го дня включительно), 9–12-ю сомитные стадии (19–28-е сутки после оплодотворения) и 13–23-ю постсомитные стадии (29–70-е сутки после оплодотворения).

Формирование внезародышевых оболочек начинается с пятой пресомитной стадии (7–12-е сутки), когда на 8-е сутки из эмбриобласта образуется двуслойный зародышевый диск, а под ним — зачаток амниотической полости. Через сутки в составе окружающих бластоцисту симпластических комплексов возникают

небольшие полости — лакуны (**первая, преворсинчатая, стадия образования ранней плаценты**). В конце 12-х суток в хориальном мешке, диаметр которого составляет всего 0,3 мм, основной объём занимает экстраэмбриональный целом (мезодерма) и лишь небольшую часть занимает зачаток тела зародыша с двумя полостями вокруг (амниотическая полость и вторичный желточный мешок).

В течение 13—19-х суток зародыш стремительно проходит 6-ю, 7-ю и 8-ю пресомитные стадии развития. В нём обособливаются первичная полоска, хорда, зародышевые листки; зародыш приобретает бобовидную форму. В это же время амниотическая полость гибнет, тело зародыша с одной его стороны, а с другой его окружает быстро увеличивающийся в объёме желточный мешок (рис. 1-13).

Полость амниона выстлана тонкими эктодермальными клетками, а желточный мешок изнутри покрыт энтодермальными клетками. Зародыш прикрепляется к стенке хориального мешка посредством короткой ножки тела.

Иными словами, на самых ранних этапах имплантации бластоцисты и формирования зародыша человека **первыми из бластоцисты появляется хориальный мешок, затем — прилегающий к его стенке экстраэмбриональный целом, а потом амниотическая полость и желточный мешок**, которые почти целиком окружают тело зародыша и отделяют его от переплетения мезенхимальных клеток целома.

Одновременно вокруг хориального мешка быстро образуются вначале **первичные ворсины, или клеточные колонны**, а затем вторичные ворсины в виде боковых ветвей от хориального мешка. Из целома мезенхимальные клетки проникают в основания клеточных колонн и вытесняют рыхло расположенные клетки цитотрофобласта на периферию колонн. Мезенхимальные выросты покрываются уже типичным симпластом — синцитиотрофобластом. **Вторичные, или мезенхимальные, ворсины** равномерно рассредоточены по всей поверхности хориального мешка, но они всегда более длинные и ветвистые в том месте мешка, где прикрепляется ножка тела зародыша. Таким образом сразу происходит дифференцировка ворсинчатого покрова хориального мешка на базальную зону, где изнутри прикрепляется зародыш, и периферическую зону, расположенную над экстраэмбриональным целомом.

Рубеж 20—21-х суток обозначает начало эмбрионального периода, в котором происходят важные клеточные и тканевые превращения (рис. 1-14).

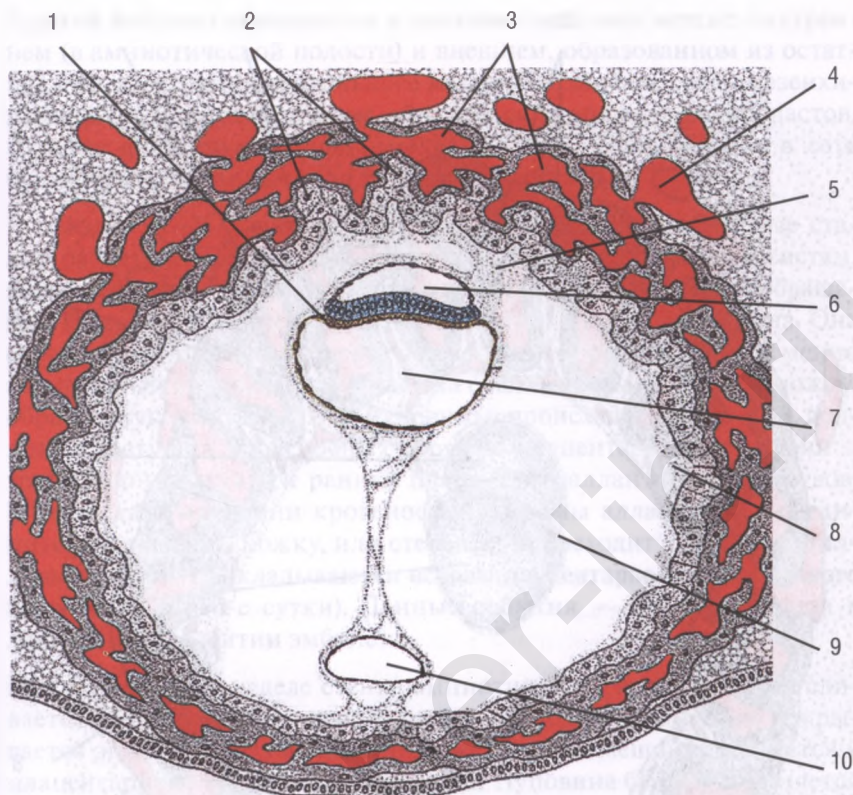


Рис. 1-13. Зародыш на 13-е сутки (из Sadler T.W. Langman's medical embryology. — 7th ed. — Williams and Wilkins, 1995). 1 — прехордиальная пластина, 2 — первичные ворсины, 3 — лакуны, 4 — материнские синусы, 5 — ножка эмбриона, 6 — амниотическая полость, 7 — вторичный желточный мешок, 8 — экстраэмбриональная соматоплевральная мезодерма (хориальная пластина), 9 — экзоцелом (полость хориона), 10 — киста экзоцеломы.

В эмбрионе 9-й сомитной стадии уже обнаруживают закладки основных органов: три мозговых пузыря, сердце, основные кровеносные сосуды. Внутренняя кишка делится на переднюю, среднюю и заднюю части. Новыми существенными этапами формирования экстраэмбриональных структур является увеличение амниальной полости, «наполнение» её стенки на короткую ножку тела эмбриона и образование желточного круга кровообращения.

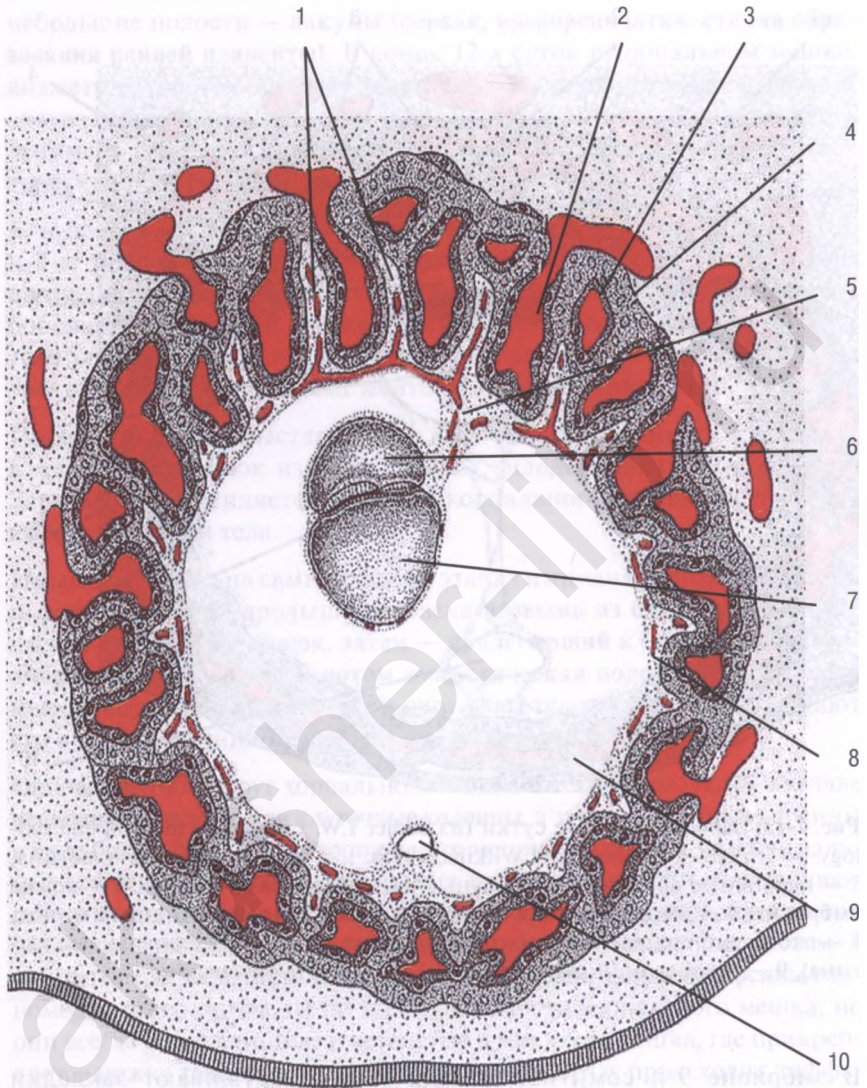


Рис. 1-14. Эмбрион в конце 21-х суток (из Sadler T.W. Langman's medical embryology. — 7th ed. —Williams and Wilkins, 1995). 1 — третичные створчатые ворсинки, 2 — межворсинчатые пространства, 3 — синцитий, 4 — внешняя оболочка трофобласта, 5 — соединительная ножка (стебель), 6 — полость амниона, 7 — дефинитивный желточный мешок, 8 — хориальная пластина, 9 — полость хориона, 10 — киста экзоцелома.

Ранний эмбрион оказывается в двойном защитном мешке: внутреннем (в амниотической полости) и внешнем, образованном из остатков целома и стенки хориального мешка. В плаценте среди мезенхимальных ворсин в их строении образуются скопления ангиобластов, которые формируют первичные капилляры, сливающиеся в сеть (васкуляризированные, или третичные, ворсины).

В течение 22–26-х суток проходят 10-я, 11-я и 12-я сомитные стадии развития. Помимо дальнейшего усложнения органов и систем, **активно функционирует эмбриональное, или желточное, кровообращение**. По мере роста эмбриона увеличивается и полость амниона. Она оттесняет желточный мешок к ножке тела эмбриона. Одновременно амниальный эпителий наползает на соединительнотканную ножку, образуя пуповину. Внутри пуповины происходит встречное движение растущих кровеносных сосудов: плацентарных из ворсин и хориальной пластинки ранней плаценты и аллантаоисных сосудов. В результате миграции кровеносной системы аллантаоиса в соединительнотканную ножку, или стембелёк, происходит слияние капиллярных сетей и **закладываются основы плацентарно-эмбрионального кровотока** (28–30-е сутки). Данные события — важнейшая веха в дальнейшем развитии эмбриона.

Примерно на 5-й неделе стенка амниотической полости почти сливается со стенкой хориального мешка. Пуповина полностью покрывается эпителием, а уменьшенный желточный мешок оттесняется к плацентарному основанию пуповины. Пуповина быстро удлиняется вследствие «пролапса» эмбриона внутрь амниотической полости.

В хориальном мешке продолжается дифференцировка хориона на ветвистый и гладкий. Первый из них представляет собой раннюю плаценту, здесь доминируют глубокие, ветвящиеся ворсины, омываемые материнской кровью и составляющие маточно-плацентарное кровообращение. Гладкий хорион — противоположный полюс хориального мешка, в котором постепенно редуцируются источники кровоснабжения, поскольку быстро растущий эмбрион значительно выбухает в полость матки. Это приводит к истончению окружающего его эндометрия и лишению его кровоснабжения. Имеющиеся там ворсины остаются на этапе мезенхимальных, т.е. без возникновения местного ангиогенеза.

Следовательно, **в течение 3–5-й недель в строгой последовательности формируются экстраэмбриональные структуры**. Опережая вначале развитие зародыша, в дальнейшем экстраэмбриональные струк-



туры тесно взаимодействуют с системами и органами эмбриона. Так, желточный мешок сохраняет анатомическую связь с внутренней полостью эмбриона. Его сосудистое сплетение становится важнейшей частью кровообращения эмбриона. Роль аллантаоиса в образовании плацентарно-эмбрионального кровотока очевидна. Амниальный эпителий вначале состоит из двух слоёв клеток: амниоцитов, выстилающих собственно полость изнутри, и слоя мезодермальных клеток, расположенных в виде цепочки под амниоцитами. К 7–8-й неделям в амниальной мембране образуются базальный слой под амниоцитами и подлежащие фибробласты с нежными коллагеновыми волокнами.

На следующем этапе развития экстраэмбриональных структур продолжают дифференцировку амниальной мембраны и превращение стенки хориального мешка, который занимает уже существенную часть полости матки. После 8-й недели он почти полностью заполняет её; сохраняется лишь узкий просвет между мешком и поверхностью матки. **Резко растянутую часть эндометрия, примыкающую к гладкому хориону, называют *d. capsularis***. Она содержит редуцирующиеся мезенхимальные ворсины, остатки выстилающего слоя цитотрофобласта и маточного эпителия, поскольку подвергается наибольшему растяжению. Там, где формируется плацента, подлежащая часть эндометрия **носит название *d. basalis***. Эндометрий вне расположения плаценты **соответствует *d. parietalis***.

В течение II триместра продолжают дальнейшая дифференцировка плодных оболочек, плацентарного амниона и, напротив, редукция желточного мешка, который утрачивает своё значение как кровеносный орган. Начиная с 17–20-й недели структурное объединение *d. capsularis* и *d. parietalis* приводит к образованию типичных плодных оболочек, которые контактируют с капиллярной сетью париетального эндометрия — **возникает околоплодная среда**.

Критические периоды развития

Критический период — период развития, когда чувствительность зародыша и эмбриона к повреждающим действиям различных факторов повышена. У млекопитающих критические периоды совпадают со временем имплантации и плацентации. Повреждающие факторы извращают процессы программированной клеточной гибели, что приводит к врождённым уродствам, различ-

ным заболеваниям, в том числе и новообразованиям, внутриутробной гибели плода.

Первый критический период приходится на конец первой и всю вторую неделю гестации. Яйцеклетка, морула и бластоциста не располагают защитными механизмами. Вероятно, эта особенность биологически целесообразна, так как в результате массивной «отбраковки» зародышей сохраняется способность вида к выживанию. В период смены гистотрофного типа питания зародыша вначале на желточное, а затем на гемохориальное кровообращение возможности эмбриона для выживания резко повышаются.

Второй критический период продолжается в течение 3–6-й недель гестации и совпадает с критической фазой плацентации, когда происходит становление плацентарного ложа в результате сложного взаимодействия развивающихся ворсин и последовательного вскрытия спиральных артерий.

Третий критический период — последний месяц беременности, для которого характерна существенная диссоциация между прекращением прироста массы плаценты и быстрым увеличением массы плода.

Тератогенный терминационный период — период, в течение которого повреждающие факторы вызывают конкретный порок развития, что отличает данное понятие от более общего термина «критический период». Тератогенный фактор может привести к пороку развития только в период формирования определённого органа, поэтому терминационный период конкретного органа или ткани завершается по окончании их развития.

Факторы, обеспечивающие развитие нормальной беременности

Генетические детерминанты осложнений беременности

В последние годы широко изучается роль главного комплекса гистосовместимости супругов HLA (human leucocyte antigens) в генезе привычной потери беременности.

HLA представляет собой группу генов, кодирующих белки-маркеры идентичности клеток, с которыми реагируют Т-лимфоциты.

Комплекс состоит из трёх классов генов, расположенных в пределах одной хромосомы — хромосомы 6, — и представляет собой пример полиморфизма. Разные аллели имеют разную частоту встречаемости и ответственны за возникновение разных заболеваний (Beer A.E., Kwak J., 2000).

Распределение генов по классам представлено таким образом. К I классу относятся локусы HLA-A, -B, -C, ко II классу принадлежат локусы HLA-DP, -DQ, -DR, III класс представлен компонентами комплемента, ФНО и рядом изоферментов (Карпова Т.В., 1998). Также представители комплекса гистосовместимости обнаружены в пределах хромосомы 19; к ним относят HLA-E, -F, -G. По некоторым данным, антигены локусов HLA-C и, возможно, -B и -G экспрессируются на трофобласте. Роль локуса HLA-C в развитии привычного невынашивания в процессе исследований пока не подтверждена.

Мнения о роли разных классов HLA неоднозначны. Одни авторы утверждают, что I и даже II классы HLA диагностически не значимы для выявления иммунных причин прерывания беременности, а также не могут определять, каким будет иммунный ответ и какими будут исходы беременности (Imai T. et al., 2001). По данным других исследователей, антигены системы HLA, включая и I, и II класс, играют роль в этиопатогенезе развития привычного невынашивания, а присутствие некоторых аллелей увеличивает вероятность развития различных нарушений при беременности, в том числе и привычного невынашивания (Vojvodic S., Belic B., 2001). Генетически детерминированным гаплотипом для пациентов с привычным невынашиванием считают у мужчин A1B8, у женщин — A10B38, A9B40 (Салбиева Н.Г., 2003).

Представлены сведения о том, что антигены I класса HLA-системы не связаны с развитием этой патологии, в то время как антигены II класса, а именно HLA-DR1, -DR3 и, вероятно, -DR4, принимают участие в развитии привычного невынашивания. **Предполагаемый механизм связан с гиперсекрецией определённых цитокинов, в том числе и фактора некроза опухолей (ФНО- α), в процессе взаимодействия эмбриона и эндометрия** (Cristiansen O.B. et al., 1998).

Значение III класса HLA наименее изучено. Тем не менее, по имеющимся данным, у пациентов с привычным невынашиванием часто наблюдают такие генные нарушения, как существование аллелей, не экспрессирующих компонент системы комплемента C4. Гены, ответственные за экспрессию C4, находятся на участке хромосомы с очень высокой плотностью (частотой) генов; в таких участках

возможны наиболее частые генные «перестановки». Выпадение С4 аллеля может служить маркёром неблагоприятных исходов беременности (Lokki M.L., Laitinen T., 2001).

По данным Л.Д. Серовой (1998), А.Е. Веер, J. Kwak (2000), **при совместности супругов по более чем трём антигенам HLA-системы отмечено патологическое течение беременности практически у всех пациенток.** Особое значение придают HLA-DQ α 201 у мужа: 50% таких беременностей осложняются анэмбрионией (Веер А.Е., Kwak J., 2000). В.М. Сидельникова, В.В. Соснина (2002) **при привычной потере беременности до 7 нед отмечают более чем у половины супругов совместимость по трём и более антигенам I и II классов HLA;** у 25% супружеских пар с прерыванием беременности в ранние сроки антиген HLA-DQ α 201 выявляли у мужа.

Алгоритм ведения пациенток при совместности по системе HLA предложен В.М. Сидельниковой и В.В. Сосниной (2002).

- До беременности: иммуноцитотерапия лимфоцитами от пула доноров на 6–8-й день цикла (два цикла подряд).
- Во время беременности:
 - иммуноцитотерапия лимфоцитами доноров сразу после выявления положительного теста на беременность, а затем каждые 4 нед до 12 нед беременности [обследование доноров включает проведение реакции Вассермана, анализы на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), HB Ag, вирус гепатита С, определение концентрации в крови билирубина, активности АЛТ, АСТ];
 - введение иммуноглобулина;
 - профилактика плацентарной недостаточности.

Тем не менее, как уже отмечено выше, в мире в настоящее время **не наработана доказательная база эффективности применяемых методов** лечения угрожаемого невынашивания, в том числе и иммуноцитотерапии.

В тех случаях, когда несмотря на проведение терапевтических мероприятий беременность прерывается, показаны инсеминация донорской спермой или суррогатное материнство.

Результаты наших исследований (Радзинский В.Е., Иткес А.В. и соавт., 2001) позволили предположить, что на развитие осложнений во время беременности может оказывать влияние аллельное распределение гена GPIIb не только у матерей, но и у новорождённых, поскольку процесс инвазии трофобласта предполагает взаимное узнавание соответствующего



ющих лигандов интегринными молекулами (клетками материнского организма и плода). Частично в пользу такого предположения свидетельствуют и некоторые литературные данные. Так, изучение генеалогического дерева женщин, беременность которых осложнилась гестозом, позволило предположить, что наследование определяющих факторов происходит не только по женской линии (Arngrimsson R. et al., 1995). Другие исследователи показали, что частота развития гестоза у женщин-монозиготных близнецов неодинакова (Thornton J.G., Onwude J.L., 1997). Таким образом, вполне вероятно, что **эта частота зависит от генотипа плода, определяемого отцом ребёнка**. В целом точку зрения о роли генетических факторов как материнского, так и отцовского происхождения в развитии гестоза в настоящее время разделяют и другие исследователи (Lie R.T. et al., 1998).

Интегрины и имплантация

Термин «интегрины» введён Хайнесом в 1987 г. для обозначения обширной группы интегральных мембранных рецепторов, которые опосредуют связь клетки с внеклеточным матриксом, а также цитоскелетов соседних клеток с целью обеспечения межклеточных взаимодействий. Такая функция интегринов непосредственно связана с их локализацией. Интегрины играют важную роль в процессах имплантации бластоцисты.

Интегрины — трансмембранные молекулы (Humphries M.J., 1999), представляющие собой большую группу рецепторов клеточной поверхности. Они определяют адгезию клеток к клеточному матриксу путём связывания его компонентов (ламелина, фибронектина, коллагена и др.) или к поверхности других клеток в результате взаимодействия с поверхностными молекулами Ig-суперсемейства. С химической точки зрения молекула интегрин представляет собой гетеродимер, состоящий из α - и β - субъединиц, которые могут нековалентно связываться между собой в разных сочетаниях, формируя более 20 типов интегринов (рис. 1-15).

Гетеродимеры могут сохраняться в цитоплазматических пузырьках или экспрессироваться как трансмембранные рецепторы клеточной поверхности (Ровенский Ю.А., 1998). Интегринный рецептор имеет длинный N-концевой внеклеточный трансмембранный и очень короткий C-концевой цитоплазматический домены (Humphries M.J., 2000). Различные сочетания α - и β -субъединиц определяют специфичность связывания внеклеточного домена рецептора с тем или



Рис. 1-15. Линейная схема доменной структуры α - и β -цепей интегринового семейства рецепторов [Hynes R.O., 1987].

иным лигандом. Лигандами для интегринов чаще всего служат различные белки внеклеточного матрикса: коллагены, ламинин, фибронектин и др. (Darribere T. et al., 2000). Внеклеточные домены интегринов взаимодействуют с гликопротеидами межклеточного матрикса, белками плазмы, а также некоторыми мембранными рецепторами, участвующими в межклеточном взаимодействии (Lebrun P. et al., 2000). Цитоплазматические домены интегринов взаимодействуют с цитоскелетными белками талином и α -актинином.

Подобная бифункциональность интегринов играет важную роль во многих клеточных реакциях, обусловленных координированной реорганизацией цитоскелета и внеклеточного матрикса. Большинство интегриновых рецепторов может связываться с несколькими лигандами. Например, интегрин $\alpha 2 \beta 1$ связывается с ламинином и коллагенами I и IV типов, интегрин $\alpha 3 \beta 1$ — с фибронектином, ламинином и коллагеном I типа. Некоторые интегрины связываются только с одним лигандом: например, интегрин $\alpha 5 \beta 1$ — только с фибронектином, $\alpha 6 \beta 1$ — только с ламинином. С другой стороны, с одним и тем же лигандом, например с ламинином, может связываться несколько различных интегринов (Ровенский Ю.А., 1998).

В основе классификации интегринов лежит наличие β -субъединицы определённого типа в составе интегрин. Клетки человека экспрессируют по крайней мере три основных субсемейства интегринов, которые объединены по общности их β -субъединиц ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ -субъединицы) (табл. 1-1).

Лиганд-связывающие свойства интегринов

β -Субъединица	α -Субъединица	Лиганд
$\beta 1$	$\alpha 1$	Коллаген, ламинин
	$\alpha 2$	Коллаген, ламинин
	$\alpha 3$	Коллаген, ламинин, фибронектин
	$\alpha 4$	Фибронектин, VCAM-1
	$\alpha 5$	Фибронектин
	$\alpha 6$	Ламинин
	$\alpha 7$	Ламинин
	$\alpha 8$	
$\beta 2$	αL	ICAM-1, ICAM-2
	αM	C3b комплемента, фибриноген, ICAM-1
$\beta 3$	αIIb	Фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда, витронектин, тромбоспондин
	αV	Фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда, тромбоспондин, коллаген
$\beta 4$	$\alpha 6$	Ламинин

Первое, наиболее обширное, субсемейство состоит как минимум из шести разных рецепторов, которые осуществляют **взаимодействие с основными белками внеклеточного матрикса**: фибронектином, коллагенами, ламинином (Heino J., 2000). Первоначально эти рецепторы были обнаружены на поверхности активированных Т-лимфоцитов и названы VLA (very late antigens). Так, VLA-2 отвечает за прикрепление клеток к коллагену, VLA-4 и VLA-5 — к фибронектину, VLA-6 — к ламинину. Интегрины β -1 субсемейства найдены во многих тканях и органах человека и животных, и нарушение их функций ведёт к серьёзным заболеваниям.

Вторая группа рецепторов объединена β -2 субъединицей и включает несколько комплексов, которые **участвуют в межклеточных взаимодействиях лейкоцитов**. Один из них носит название LFA-1, другой — Mac-1. Эти рецепторы участвуют как в межклеточных взаимодействиях, так и во взаимодействиях клеток с матриксом. Каждая из субъединиц может быть представлена несколькими вариантами, которые кодируются группой родственных генов. В рамках каждого варианта

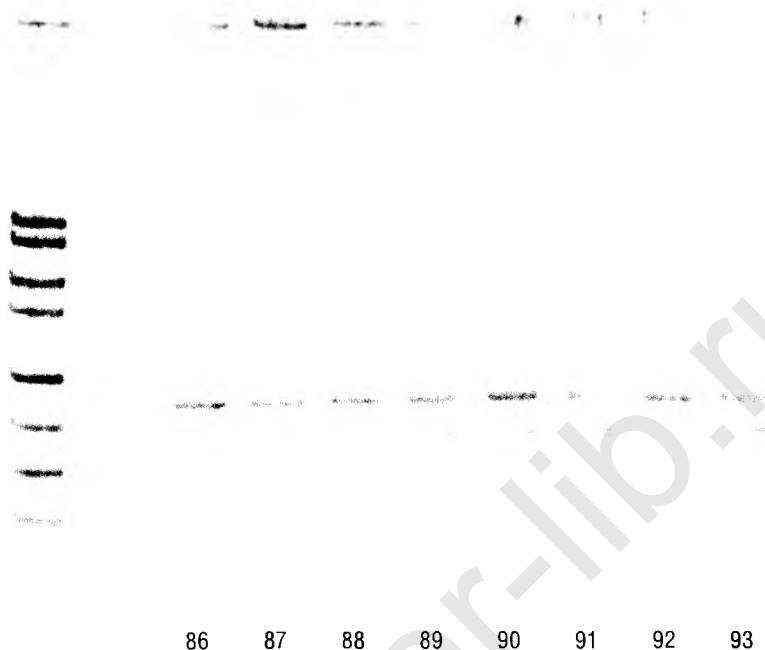


Рис. 1-16. Продукты рестрикции. №89, 90, 91, 93 — гетерозиготы A1A1, №86, 87, 89, 92 — гомозиготы A1A1.

существуют аллельные формы субъединиц. Так, β -субъединица типа III подтипа α (гликопротеид III α , или GPIII α) представлена двумя аллельными формами — PLA1 и PLA2 (рис. 1-16).

Прочное прикрепление клеток к внеклеточному матриксу осуществляется на небольших участках клеточной поверхности. Эти участки адгезии называют фокальными контактами. В них сосредоточены интегриновые рецепторы. Таким образом осуществляется структурная связь между внеклеточным матриксом и цитоскелетом прикрепившейся клетки.

Процесс имплантации возможен лишь при условии соответствия степени чувствительности эндометрия и способности бластоцисты к имплантации. При взаимодействии эмбриона с нечувствительным (неготовым) эндометрием имплантация не происходит. Это дало толчок к развитию теории существования «окна имплантации».



В настоящее время показана важность некоторых интегринов для процесса эмбрионального развития (Darribere T. et al., 2000; De Arcangelis A., Georges-Labouesse E., 2000), особенно для имплантации (Айламазян Э.К., 2000; Bowen J.A., Hunt J.S., 2000; Simon C. et al., 1998). Именно интегрины определяют появление «имплантационного окна» (Duc-Goiran P. et al., 1999).

«Имплантационное окно» — период максимальной восприимчивости матки для имплантации. Три субъединицы интегринов ($\alpha 1$, $\alpha 4$ и $\beta 3$) специфично экспрессируются в гранулярном эпителии в интервале с 20-го по 24-й день цикла. Витронектиновый рецептор $\alpha \nu \beta 3$ появляется точно на 20-й день цикла, «открывая» окно. Фибронектиновый рецептор $\alpha 4 \beta 1$ присутствует в цикле от овуляции до 24-го дня, и его исчезновение «закрывает» окно.

Экспрессия $\beta 3$ -субъединицы обнаружена также в трубном эпителии. Она находится под теми же системными контролирующими сигналами, как и в эндометрии. Вот почему **трубный эпителий тоже может иметь имплантационное окно примерно в тот же промежуток времени, что и эндометрий**, вследствие чего возможна трубная беременность (Sulz L. et al., 1998).

Таким образом, интегрины $\alpha 4 \beta 1$ и $\alpha \nu \beta 3$ участвуют во взаимодействии эндометрия и трофобласта во время процесса имплантации. Экспрессия обоих интегриновых рецепторов ($\alpha 4 \beta 1$ и $\alpha \nu \beta 3$) определяет полноту имплантации и «тканевое ремоделирование» в эндометрии (Cho D.J. et al., 1999). По данным некоторых авторов, данные интегрины принимают участие в становлении человеческой плаценты (Duc-Goiran P. et al., 1999). При этом проявляются инвазивные свойства цитотрофобласта и устанавливается связь между матерью и плодом (Zhou Y., Damsky C.H., 1997). **Десинхронизация процессов дифференцировки эндометрия и эмбриогенеза приводит к отсутствию или дефекту эндометрия и эмбриогенеза, иными словами — к отсутствию или дефекту имплантации** (обуславливает бесплодие или раннюю потерю беременности). В эндометрии женщин с репродуктивными потерями обнаруживали аберрантную экспрессию интегринов (Klentieris L.D., 1997).

Отсутствие $\alpha 4 \beta 1$ интегрин, который распознаёт фибронектин в трофобласте плода, может приводить к неполному распознаванию эмбриона эндометрием. У женщин с запаздывающим внутриматочным развитием плода или эндометриозом отсутствовал интегрин $\alpha \nu \beta 3$.

Исследования, проведённые в нашей клинике О.И. Климовой (2004), показали, что у пациенток с невынашиванием беременности наличие аллеля PL-AII служит predisposing фактором к преждевременному созреванию плаценты (42,8%), коррелирующему с такой же предрасположенностью к задержке роста плода (ЗРП). У носительниц аллеля PL-AII (PL-AIAII и PL-AII) отмечена высокая частота хорионитов (42,8%) и маловодия (14,2%). Среди нарушений в фетоплацентарной системе у женщин-гомозигот (PL-AI) с невынашиванием беременности в ранние сроки наиболее часто обнаруживали отслойку хориона (27,2%), высокую вирусно-бактериальную обсеменённость уrogenитального тракта (100%), многоводие (9%), ЗРП (18,1%). К осложнениям беременности и родов относили гестоз (36,3%), абдоминальное родоразрешение (31,8%), дородовое излитие околоплодных вод (22,7%), послеродовые осложнения (9,09%); их частота была в 1,5 раза выше, чем у носителей аллеля PL-AII. Показано, что наличие генотипа PL-AI коррелирует с бактериальным вагинозом и кандидозом, гетерозиготный генотип — со смешанной инфекцией (вероятно, вследствие иммунобиологических особенностей носителей аллеля PL-AII).

Последующие наши исследования (Мисник В.В., 2004) показали, что прерывание беременности при гомозиготном генотипе AIAI происходит чаще в 6–9 нед, а при носительстве аллеля PL-AII — до 5 нед гестации (соответствует периоду имплантации). Таким образом, беременность у гетерозигот прерывалась в большинстве случаев на самой ранней стадии взаимодействия бластоцисты и эндометрия, тогда как у гомозигот, напротив, большая часть беременностей (64%) заканчивались позже, при формировании хориального кровообращения. Интересный факт, что у гетерозигот неразвивающаяся беременность чаще формируется по типу анэмбрионии (58% против 24%), а у гомозигот, в свою очередь, чаще происходит гибель эмбриона (76% против 42%).

В серии наших работ (Хотайт Г.Я., 2001; Рампадарат Ш., 2002) доказана связь носительства аллеля PL-AII гена GPIIIa с развитием гестоза и ЗРП (рис. 1-17). Среди женщин с гестозами и ЗРП чаще встречались носители аллеля PL-AII по сравнению с популяцией — 22,6% против 14% (Радзинский В.Е. с соавт., 2002). В случае возникновения беременности на фоне предшествующей экстрагенитальной патологии при наличии аллеля PL-AII во всех случаях неизбежно развивается ЗРП, а при осложнении беременности «чистым гестозом» у носителей аллеля PL-AII гена GPIIIa только в 75% случаев формируется ЗРП (Хотайт Г.Я., 2001). Обнаружено, что при наличии разных генотипов у матерей и их новорождённых во всех случаях ЗРП развивался в

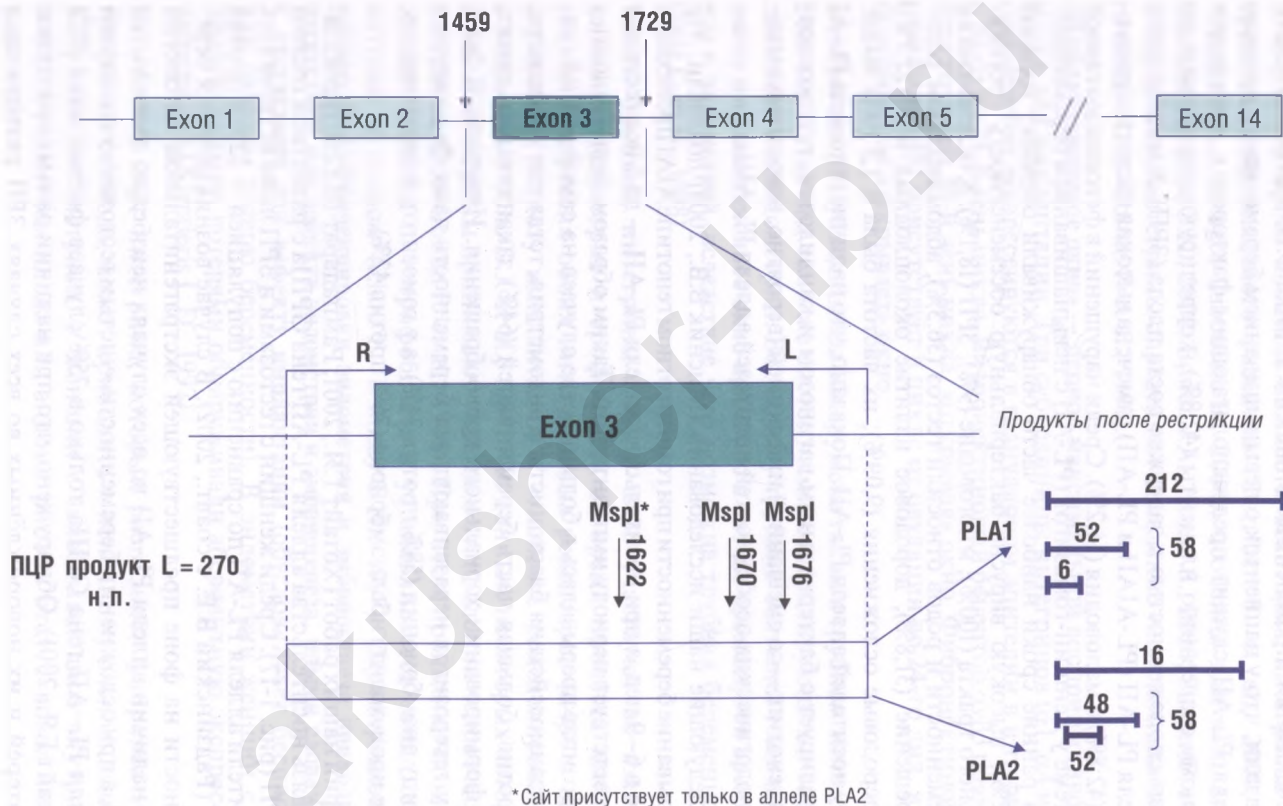


Рис. 1-17. Структура гена GP IIIα.

отсутствии гестоза, а при совпадении аллеля PL-AI и PL-AII у матерей и детей наблюдали «чистый гестоз» (Радзинский В.Е. с соавт., 2002).

Более поздние исследования, проведённые на кафедре (Запертова Е.Ю., 2005; Димитрова В.И., 2006), показали, что частота носительства аллеля PL-AII гена GP1IIa среди женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, составляет 23,5%, что превышает популяционную почти в 2 раза, а частота носительства данного аллеля среди матерей этих женщин ещё выше (29,4%). Носители аллеля PL-AII гена GP1IIa имеют более высокий уровень провоспалительных цитокинов в крови и слизи цервикального канала, что приводит к сдвигу провоспалительной реакции в сторону Th-1, препятствуя развитию и вынашиванию нормальной беременности (Запертова Е.Ю., 2005).

При сочетании носительства аллеля PL-AII гена GP1IIa с повышенным содержанием провоспалительных цитокинов в крови и слизи цервикального канала наступление беременности без полноценной патогенетической терапии и предгравидарной подготовки до восстановления нормальных иммунных показателей противопоказано.

На основании изучения ряда состояний, связанных с носительством того или иного аллеля гена GP1IIa, разработан фрагмент «генетического паспорта» репродуктивного здоровья.

Таблица 1-2

Фрагмент «генетического паспорта» репродуктивного здоровья

Аллельная принадлежность по гену GP1IIa	Риски
AI	Формирование неразвивающейся беременности по типу анэмбрионии Миома матки Аденомиоз Эндометриозидные кисты яичников
AII	Формирование неразвивающейся беременности по типу гибели эмбриона Спаечная болезнь Трубное бесплодие Привычное невынашивание беременности Гестоз ЗРП

Состояние клеточных мембран при беременности

Физиологическое течение беременности сопровождается выраженной модификацией липидов клеточных мембран, в которых увеличивается содержание полиненасыщенных жирных кислот, активируются фосфолипаза A_2 и другие ферменты (рис. 1-18). Такие процессы приводят к изменению состава липидного бислоя мембран и, как результат, — к повышению функциональной активности клетки в целом.

В связи с модификацией липидов биомембран относительно увеличивается свободнорадикальное окисление липидов; при этом активность антиоксидантной системы сохраняется или повышается. Активация реакций перекисного окисления липидов поддерживает повышенный синтез эйкозаноидов, столь необходимых в регуляции гомеостаза во время беременности. Цикл арахидоновой кислоты остаётся сбалансированным; коэффициент эффективности метаболизации полиненасыщенных жирных кислот в клеточных мембранах сохраняется на относительно высоком уровне, хотя и заметно снижается.

При плацентарной недостаточности существенно изменяются адаптационно-гомеостатические реакции на молекулярном, клеточном



Рис. 1-18. Состав жирных кислот эритроцитарных мембран при физиологической беременности. ЖК — жирная кислота.

и тканевом уровнях со значительным нарушением синтетических, энергетических, транспортных и других процессов, регулирующих гомеостаз и нормальное развитие беременности.

Следует заметить, что состав жирных кислот эритроцитов беременной в первые 2 мес отражает ситуацию в других клетках организма, так как полное обновление популяции эритроцитов в периферической крови происходит не раньше этого срока. Таким образом, эритроциты несут информацию о метаболизме и морфофункциональном состоянии различных клеток в организме женщины **ещё до беременности, что очень важно для оценки преморбидного фона**, который может обусловить будущее осложнённое течение беременности и развитие плацентарной недостаточности.

При физиологической беременности в 6–9 и 14–17 нед состав жирных кислот эритроцитарных мембран подвергается значительным изменениям. Содержание арахидоновой жирной кислоты (с 20:4 ω -6) значительно снижается в результате высокой степени её метаболизации — арахидоновая кислота потребляется для адекватного синтеза эйкозаноидов, необходимых для развивающегося плода и организма матери. Однако дефицита олеиновой и арахидоновой жирных кислот не возникает, о чём свидетельствуют показатели коэффициента эффективности метаболизации эссенциальных жирных кислот — их соотношения 18:2/20:4 и 20:3/20:4 (близки к показателям вне беременности).

Эйкозатриеновая жирная кислота (20:3) — продукт десатурации олеиновой жирной кислоты и семейства ω -9 — заменяет арахидоновую жирную кислоту (20:4), которая является продуктом десатурации линолевой жирной кислоты (ω -6) при пищевой недостаточности последней. Увеличение доли эйкозатриеновой жирной кислоты (коэффициент отношения 20:3/20:4 превышает 0,4) свидетельствует о нарушении обеспечения организма пластическим материалом. **При физиологическом течении беременности таких нарушений не наблюдают.**

Вместе с тем **при неосложнённой беременности достоверно снижается количество ненасыщенных жирных кислот** в эритроцитарных мембранах, особенно класса ω -3, что связано, по-видимому, с защитой биомембран от излишней активации процессов перекисного окисления липидов. С увеличением уровня общих липидов и фосфолипидов в крови беременных до 12 нед возрастает количество триглицеридов и общего холестерина, однако увеличения содер-

жания ненасыщенных жирных кислот при нормальном развитии беременности не обнаруживают.

Состояние энзимного гомеостаза при беременности

Лизосомы представляют собой внутриклеточные органеллы, снабжённые большим набором гидролитических ферментов и окружённые белково-липидной мембраной. Согласно современным данным, лизосомы участвуют в процессе оплодотворения яйцеклетки, эмбриональном развитии, обуславливают секрецию ряда гормонов, составляют центральное звено внутриклеточного пищеварения, освобождают клетку от балластных веществ, обеспечивают начальный этап посмертного аутолиза клеток и тканей, представляя собой таким образом и «повивальную бабку», и «могильщика» организма (Abou-Haila A. et al., 1996; Фролов В.А. и соавт., 1995).

Образование лизосом в различных клетках происходит как из пузырьков Гольджи, так и при непосредственном участии эндоплазматического ретикулума (Панин Л.Е., Маянская Н.Н., 1987). В настоящее время известно порядка 80 лизосомальных ферментов, которые осуществляют процесс внутри- и внеклеточной деградации биологических макромолекул (Чешем К. и соавт., 1998).

В основе многообразных функций лизосом лежит единый процесс деполимеризации биологических субстратов (Каллахан Д.В., Лоуден Д.А., 1984; Фролов В.А., 1986). Весь спектр функций лизосом осуществляется посредством различных механизмов. Непременные условия для оптимальной функции лизосом — целостность и жидкое состояние лизосомной мембраны (Панин Л.Е., Маянская Н.Н., 1987; Noble L.S., 1997). Функциональную активность лизосом определяют два основных фактора: состояние лизосомной мембраны и активность ферментов (Чешем К., 1999; Диксон М., Уэбб Э., 1982).

Лизосомы разных органов входят в единую лизосомную систему организма и подчиняются общим регуляторным влияниям, воздействуя также и друг на друга (Фролов В.А. и соавт., 1995). Для лизосом любых клеток характерны универсальные признаки:

- структурный и функциональный полиморфизм;
- латентность содержащихся в них ферментов, обусловленная наличием мембраны;
- оптимальный рН для гидролаз в кислой среде.

Помимо прочего, лизосомы характеризуются хронобиологическими колебаниями (не только суточными, но и сезонными) — меняется как численность лизосом, так и коэффициент проницаемости их мембран (Фролов В.А. и соавт., 1995). Важным фактором, воздействующим на проницаемость лизосомных мембран, выступает магнитное поле Земли. Оказалось, чем интенсивнее геомагнитные флюктуации, тем ниже степень проницаемости мембран лизосом. Таким образом, биоритмы лизосом в интактной клетке определяются как эндогенными, так и экзогенными факторами.

На высвобождение лизосомальных ферментов влияют гуморальные и тканевые факторы. Процесс высвобождения и активации лизосомального аппарата клетки зависит также от особенностей нейровегетативной регуляции. В результате активации увеличивается проницаемость лизосомных мембран (мембраны лабилизируются, т.е. увеличивается текучесть мембран), возрастают число и размеры лизосом. Лизосомальные ферменты высвобождаются из клетки при её гибели, при регургитации фагосом (выбросе из клетки предварительно поглощённых клеткой субстратов для фагоцитоза), обратном эндоцитозе (селективном высвобождении ферментов без гибели клетки) при контакте лизосом с иммунными комплексами или агрегированными иммуноглобулинами при активизации системы комплемента (Ерохина А.А., 1996).

Дестабилизация лизосомных мембран происходит под воздействием различных факторов, в том числе и гормональных (Чугунова Л.Г., Дубинина И.И., 1994). Доказано, что тестостерон лабилизует мембраны лизосом и ингибирует мембраносвязанную форму катепсина D.

Лизосомы играют важную биологическую роль. Они обеспечивают нормальную деятельность клетки, имеют прямое отношение к процессам транспорта, а иногда и попутной переработки и секреции веществ (Bergvist A., Ferno M., 1993). Лизосомы участвуют также в информационном, т.е. структурном, гомеостазе, в иммунохимическом гомеостазе, в процессах дифференцировки клетки. При их участии происходит лизис одних и образование других клеточных структур (Bulen S.E., 1994).

Деятельность лизосом тесным образом связана с митохондриальным аппаратом клетки. Лизосомы — пусковой механизм для процессов внутриклеточной регенерации, связанных с митохондриями, так как рост количества лизосом приводит к усилению деления митохондрий. В результате взаимодействия митохондрий и лизосом локально



высвобождаются заключённые в последних гидролазы. Эти ферменты разрушают в местах контакта митохондриальные мембраны, давая, таким образом, толчок к делению митохондрий. Лизосомы после полного разрушения митохондрии высвобождают митохондриальную ДНК, что в условиях интенсификации процесса белкового синтеза приводит к усилению образования митохондрий *de novo* из гиалоплазмы (Фролов В.А. и соавт., 1995).

С функциями лизосом связаны иммунные и гормонозависимые процессы в организме. Нарушение регуляции лизосом ведёт к развитию разнообразных патологических процессов. Именно поэтому главным патологическим звеном многих нарушений в организме является изменение активности лизосомальных энзимов. Деструктивные процессы, аллергические реакции, воспаления, изменения гемостаза, пролиферативные реакции тесно связаны с этими органеллами (Ерохина А.А., 1996; Бондарев В.И. и соавт., 1990). Даже процессы опухолевого роста происходят не без участия этих органелл. Показана роль активности лизосомного катепсина В у больных с лейкозами (Борискина М.А., 1996).

Одна из загадок в настоящее время заключается в участии лизосом в программированной клеточной гибели (апоптозе). Роль лизосом в другом типе гибели клетки — некрозе — почти понятна. При некрозе из-за тотального нарушения деятельности клетки целостность мембран лизосом нарушается, что приводит к высвобождению ферментов и аутолизу некротизированных тканей.

При апоптозе происходят несколько иные процессы, несмотря на то что итогом всё равно является гибель клетки. Существует мнение, что в случае апоптоза главным действующим звеном служат эндонуклеазы, в результате активации которых разрушаются клеточные ядра; при этом структурная целостность мембран лизосом сохраняется, что считают основным отличием апоптоза от некроза (Новиков В.С., 1996).

Тем не менее И.И. Иванчук (1999) в своей работе показал, что высокая апоптотическая активность сопряжена с увеличением лабильности (текучести) мембран лизосом, несмотря на сохранение их целостности.

Апоптоз протекает как в структурно неповреждённых тканях, так и при наличии патологического процесса. Апоптоз регулирует нормальное развитие тканей в эмбриогенезе, при росте и терминальной

дифференцировке, участвует в становлении иммунных реакций, регуляции жизнеспособности клеток гормонами, факторами роста, в возрастной инволюции органов, поддерживает клеточный баланс в физиологических условиях и удаляет повреждённые и опухолевые клетки. В отношении процессов апоптоза существует много противоречий и даже противоположных мнений, трактовка которых весьма затруднительна.

Лизосомы участвуют в ряде фундаментальных и биологических процессов, от реализации которых зависит здоровье и жизнь человека. Но всё же вопрос о механизмах, лежащих в основе вовлечения лизосомального аппарата в процессы тканевого повреждения и гибели, до сих пор остаётся неясным. Возможно, разгадка этих механизмов позволит наметить пути их коррекции и приведёт к разработке новых эффективных способов лечения многих заболеваний.

Значение лизосом в процессах оплодотворения и имплантации, в отличие от ранней беременности, достаточно глубоко изучено.

При оплодотворении лизосомоподобные тельца, содержащиеся в головке сперматозоида, растворяют оболочку яйцеклетки, и сперматозоид проникает внутрь неё. Под оболочкой образуется новая мембрана, устойчивая к подобным воздействиям. Предполагают, что при оплодотворении лизосомы разрушаются с высвобождением их ферментов, также происходит выброс набора ферментов других органелл, активизирующих биохимические реакции в яйцеклетке (Брусиловский А.И., 1991).

Ряд авторов считает, что трофобласт бластоцисты выделяет существенное количество протеолитических, гликолитических и других ферментов, которые «растворяют» ткани слизистой оболочки матки. Бластоциста активно внедряется между эпителиальными клетками эндометрия и, в конечном счёте, располагается внутри стромы (Joh K., 1983). Для этого процесса характерны специфические морфологические и метаболические изменения, способствующие клеточному росту и дифференциации.

Тем не менее существует мнение о том, что на ранних стадиях имплантации трофобласт не обладает выраженными цитолитическими свойствами, а разрушению слизистой оболочки матки в месте имплантации способствуют процессы аутолиза, связанные с активной деятельностью лизосом самого маточного эпителия (Фёдорова М.В., Калашникова Е.П., 1986). На лабораторных животных показано



важное значение эндометриальной эпителиальной эндоцитозной активности во время имплантации бластоцисты (Guillomot M., 1986). Предполагают, что под контролем прогестерона лизосомы путём эндоцитоза переваривают поглощённые клеткой макромолекулы и в результате транспорта продуктов их метаболизма влияют на «молекулярную окружающую среду» бластоцисты либо передают важную информацию для имплантации бластоцисты, что предотвращает её отторжение (Rosenwald I.B., 1990).

Исследования протеолитической активности бластоцисты и матки мышей показали, что наивысшая активность ферментов выявлена в маточном эпителии, тогда как у зародыша активность β -глюкуронидазы остаётся высокой на протяжении 3 дней, а затем резко снижается. Интересные данные получены по распределению и количеству лизосом у эмбриона и в матке крысы. Были обнаружены лизосомы в клетках трофобласта, особенно на границе прикрепления к матке, и если до прикрепления клетки трофобласта округлые, то в начале имплантации они уплощаются и в них появляются лизосомы (Цирельников Н.И., 1980).

Таким образом, можно считать, что в месте контакта трофобласта и маточного эпителия **происходит своеобразное «саморазрушение» слизистой оболочки матки**, вызванное активацией протеолитической и глюкозидазной активности лизосом. Однако до конца эти процессы взаимодействия бластоцисты и ткани матки при имплантации не изучены (рис. 1-19).

На ранних сроках беременности вблизи свободной поверхности синцития концентрируются первичные лизосомы. Для фибробластов соединительной ткани ворсин хориона характерна невысокая активность ферментов, что свидетельствует об их низкой метаболической активности. Наивысшей ферментативной активностью обладают клетки цитотрофобласта (по активности ряда ферментов значительно превосходят клетки печени) (Manu A., 1996). Первичный трофобласт активно выделяет протеолитические ферменты. **Полнота и глубина инвазии определяются главным образом литической способностью трофобласта.**

Пролиферация и инвазия трофобласта представляют собой пример строго дозированного и нацеленного на определённый объект «опухолевого» роста (Милованов А.П., 1999). Наибольшая ферментативная активность цитотрофобласта обнаружена в ранние сроки беременности. Интересно исследование активности β -глюкурони-

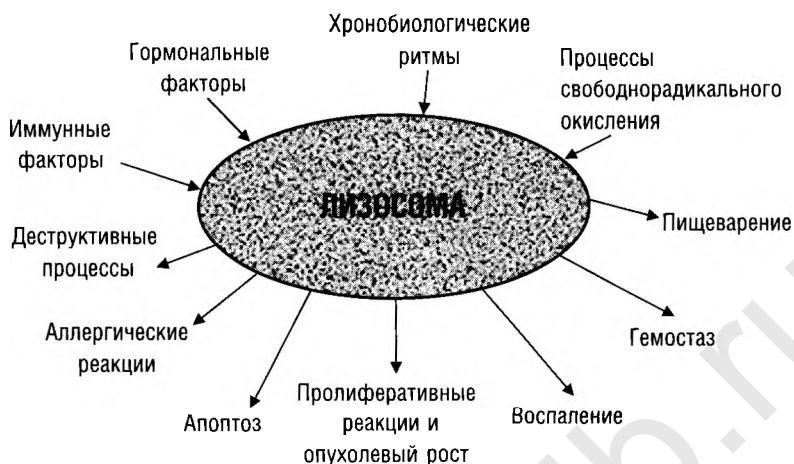


Рис. 1-19. Роль лизосом в клетке.

дазы плаценты в I триместре беременности и при пузырьном заносе. Показано, что при последнем активность этого фермента в ткани резко снижается по сравнению со здоровой плацентой (Leung K.S., 1978).

В 12–14 нед беременности достигает максимальной активности арилсульфатаза (обнаруживают во фракциях митохондрий, лизосом и микросом). В лизосомах ворсинчатого хориона плаценты человека найдено значительное количество глютамин-оксалаат трансминазы, изоцитрат дегидрогеназы, малат дегидрогеназы и катепсина F. При доношенной беременности цитотрофобласт практически лишён ферментативной активности, поэтому лизосомы в нём не обнаруживают. В синцитиотрофобласте количество лизосом на протяжении всей беременности не меняется. В цитоплазме синцитиотрофобласта определяется высокая активность кислой фосфатазы, β -глюкуронидазы и ряда других ферментов (Цирельников Н.И., 1980).

При изучении активности лизосомальных энзимов в плазме крови показано достоверное их повышение на протяжении беременности. В целом повышение активности лизосомальных энзимов во время беременности расценивают как одно из проявлений интенсификации метаболизма (Миренбург Т.В., 1995). Подобные изменения происходят



и в тканях печени и сердца плода, где активность лизосомальных гидролаз повышается в позднем периоде онтогенеза (Тутелян В.А., Васильев А.В., 1990). Установлено, что воздействие на плод в период его внутриутробного развития веществ, блокирующих те или иные лизосомные ферменты, приводит к нарушениям процессов эмбриогенеза и возникновению врождённых уродств (Daston G.P., 1991). При антенатальной гибели плода выявлено угнетение основных ферментных систем плаценты.

Исследование лизосомальных энзимов во время беременности находит своё применение в **пренатальной диагностике болезней накопления**, связанных с недостаточностью того или иного фермента у плода (Миренбург Т.В., 1992). В течение двух последних десятилетий для диагностики болезней накопления используют неинвазивные ферментные методы. Эта диагностика направлена как на выявление гетерозиготных носителей этих заболеваний, так и на идентификацию поражённых плодов на ранних сроках беременности (Izumi T., 1995).

Инициация родов и созревание шейки матки происходят не без участия лизосомальных энзимов. Фосфолипазы ответственны за выделение арахидоновой кислоты, которая, в свою очередь, регулирует продукцию простагландинов и стимуляцию родов (Vadas P., Pruzanski W., 1986). Активность N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы в плазме крови достигает максимума к концу беременности (за 3–4 дня до родов). Этот фермент участвует в гидролизе гликозаминогликанов в шейке матки, тем самым «подготавливая» её к родам (Takenaka A., 1991). Микроскопически доказано выделение лизосом во внеклеточное пространство шейки матки после предварительного применения простагландина E_2 для завершения родов. Полагают, что простагландин E_2 активизирует лизосомы и выделение протеолитических энзимов, таких как катепсин D. Эти ферменты совместно с коллагеназами способны расщеплять цервикальный коллаген и базальные вещества. От этого процесса зависят размягчение и раскрытие шейки матки во время родов. Простагландин $F_{2\alpha}$ также стимулирует выход лизосомальных ферментов, а простагландин E_1 , наоборот, угнетает энзимы лизосом (Ерохина А.А., 1996).

Изменение активности лизосомальных энзимов играет важную роль в патогенезе осложнений беременности. С.И. Генералов и Т.Е. Мареева (1990) установили роль кислых гидролаз в развитии гипоксии у матери и плода. У беременных с пороками сердца активность

кислой фосфатазы была выше по сравнению со здоровыми беременными, но активность других ферментов (катепсин D, РНКазы, ДНКазы) значительно не менялась. Активация кислой фосфатазы связана с поверхностной локализацией этого фермента в мембране лизосом.

Изменение активности кислой и щелочной фосфатазы, сукцинат дегидрогеназы наблюдают в плазме крови у беременных, работающих на вредном производстве. В тканях эмбриона этих женщин снижена активность сукцинатдегидрогеназы, активность же кислой и щелочной фосфатазы не изменена. Вероятно, ферментные системы эмбриона защищены от повреждающих воздействий (Баранец Н.А. и соавт., 1996).

Широко изучают изменения энзимного гомеостаза при гестозах. D.W. Jackson, A. Sciscione et al. (1996) на основании исследования активности лизосомальных энзимов в плазме крови и моче беременных с гестозами установили достоверное повышение экскреции ферментов β -галактозидазы и α -манозидазы с мочой и снижение их активности в плазме крови. Н.Н. Рожковская (1998) показала, что при моносимптомном гестозе показатели системы «протеазы—ингибиторы» стабильные, по мере же прогрессирования гестоза повышается активность ингибиторов протеолиза. Возможно, отсутствие значимых сдвигов в энзимной системе у беременных с моносимптомным гестозом, с одной стороны, свидетельствует о максимальном напряжении основных регуляторных систем организма, с другой стороны, это же подтверждает несколько иной характер моносимптомной гипертензии беременных.

Роль протеолитического катепсина G известна в процессах свёртывания крови, фибринолиза, а также разрушении белка, который обладает цитотоксическим свойством к эндотелию сосудов. Таким образом, рассматривают участие катепсина G в патогенезе гестоза. При гестозе активность катепсина G в плазме крови достоверно снижается (снижение его активности обнаруживают за 7–8 дней до манифестации клинических проявлений преэклампсии). Низкий уровень активности катепсина G при гестозе — результат снижения секреторной функции нейтрофилов, в которых происходят процессы дегрануляции лизосом, разрушение комплекса Гольджи и частичный аутолиз (Гребёнкин Б.Е., 1997). Снижение активности катепсина G прямо пропорционально степени тяжести гестоза (Гребёнкин Б.Е., 1999). Снижение активности



катепсина G определяет гемодинамические и гемокоагуляционные нарушения. Низкий протеолитический потенциал плазмы крови приводит к накоплению термолабильного протеина, который повреждает эндотелий сосудов. Критически низкий уровень катепсина G расценивается как срыв системы адаптации, связанный с аутолизом клеток, активацией факторов агрессии, приводящих к развитию преэклампсии.

Нами (Ким А.Е., 2002; Оразмурадов А.А., 2003) проведена оценка состояния энзимного гомеостаза на основании исследования активности двух лизосомальных ферментов: N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы (ACE) и β -D-глюкуронидазы (GLU) в плазме крови, а также в ткани хориона и плацентарного ложа матки.

На основании исследований на протяжении физиологической беременности активности различных ферментов лизосом в плазме крови показаны характерные, отличные друг от друга изменения (рис. 1-20). Наиболее значительные и достоверные ($p < 0,05$) различия активности показаны по ферменту ACE. В плазме крови она возрастала с увеличением срока беременности, пик активности выявлен в III триместре беременности ($0,056 \pm 0,006$ нмоль/мг), он превысил аналогичный показатель I триместра ($0,020 \pm 0,0004$ нмоль/мг) практически в 3 раза. Увеличение активности во II триместре беременности ($0,030 \pm 0,002$ нмоль/мг) не было значительным, хотя имело достоверные ($p < 0,05$) отличия с I триместром.

Динамика изменения активности GLU была противоположной, т.е. с увеличением срока беременности активность его в плазме крови уменьшалась. Максимальную активность этого фермента наблюдали в I триместре беременности ($0,004 \pm 0,0008$ нмоль/мг), во II триместре она уменьшилась вдвое и составила $0,002 \pm 0,0005$ нмоль/мг, а к III триместру ($0,001 \pm 0,0002$ нмоль/мг) — вчетверо ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что активность ACE в плазме крови беременных была на порядок выше активности GLU.

Таким образом, на основании результатов динамики изменений активности лизосомальных ферментов ACE и GLU в плазме крови при нормальной беременности показано, что, во-первых, активность ACE в крови при беременности гораздо выше, чем активность GLU, во-вторых, если активность ACE увеличивается постепенно от I триместра, достигая максимума к III триместру, то для активности GLU характерна противоположная кривая. Результаты исследо-

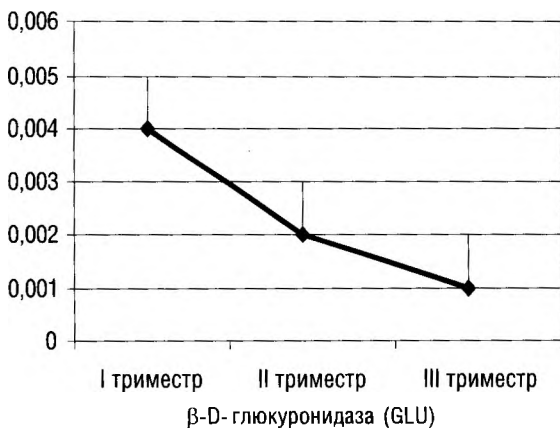


Рис. 1-20. Активность лизосомальных ферментов в плазме крови на протяжении физиологической беременности.

вания Т.В. Миренбург с соавт. (1995) активности лизосомальных энзимов в плазме крови совпадают с нашими данными о достоверном увеличении активности ACE параллельно увеличению срока беременности. Также показано, что наряду с изменением активности одних ферментов другие не изменяются. Изменения активности в плазме крови лизосомального катепсина G подобны таковым ACE (Гребёнкин Б.Е., 1999). Его активность возрастала в III триместре

беременности, т.е. динамика разных лизосомальных ферментов в плазме крови не одинакова во время беременности, причина таких изменений пока не установлена.

При анализе лизосомальной активности ферментов в тканях плаценты и плацентарного ложа матки при нормальной беременности выявлено, что **активность энзимов в тканях во много раз превосходит активность их в крови**. Известно, что в крови ферменты появляются из клеток при повышении проницаемости лизосомных мембран в них, либо при её разрушении (Фролов В.А., 1995).

Активность АСЕ в тканях хориона в I триместре была наивысшей и превосходила активность этого фермента в ложе (рис. 1-21). Это свидетельствует о том, что, вероятно, хорион в ранние сроки беременности обладает высокой ферментативной активностью, которая необходима для полноценной инвазии. Вероятно, за счёт повышения проницаемости лизосомных мембран в клетках плацентарного ложа матки происходят выход фермента и разрушение клеток маточного эпителия в зоне инвазии в него трофобласта, т.е. в месте контакта ткани матки с трофобластом происходит в некотором роде саморазрушение слизистой оболочки матки, вызванное выходом ферментов из лизосом.

Активность GLU в тканях хориона и плацентарного ложа матки была значительно ниже по сравнению с АСЕ. При сравнении активности GLU выявлено, что в тканях хориона и плацентарного ложа матки в ранние сроки беременности она практически одинакова и степень проницаемости мембран лизосом в этих тканях также идентична. Возможно, данный фермент не принимает активного участия в процессах инвазии трофобласта.

Роль иммунной системы в развитии беременности

В результате обобщения данных более 300 публикаций, появившихся за 20 лет (1975–1993), N. Gleicher (1994) пришёл к заключению, что **без учёта состояния иммунной системы женщины невозможно дать реальную оценку состояния её репродуктивной функции**.

Непосредственное участие в механизмах регуляции развития эмбриона и плода принимают молекулы, в функциональном смысле объединяемые термином «факторы дифференцировки и морфогенеза».

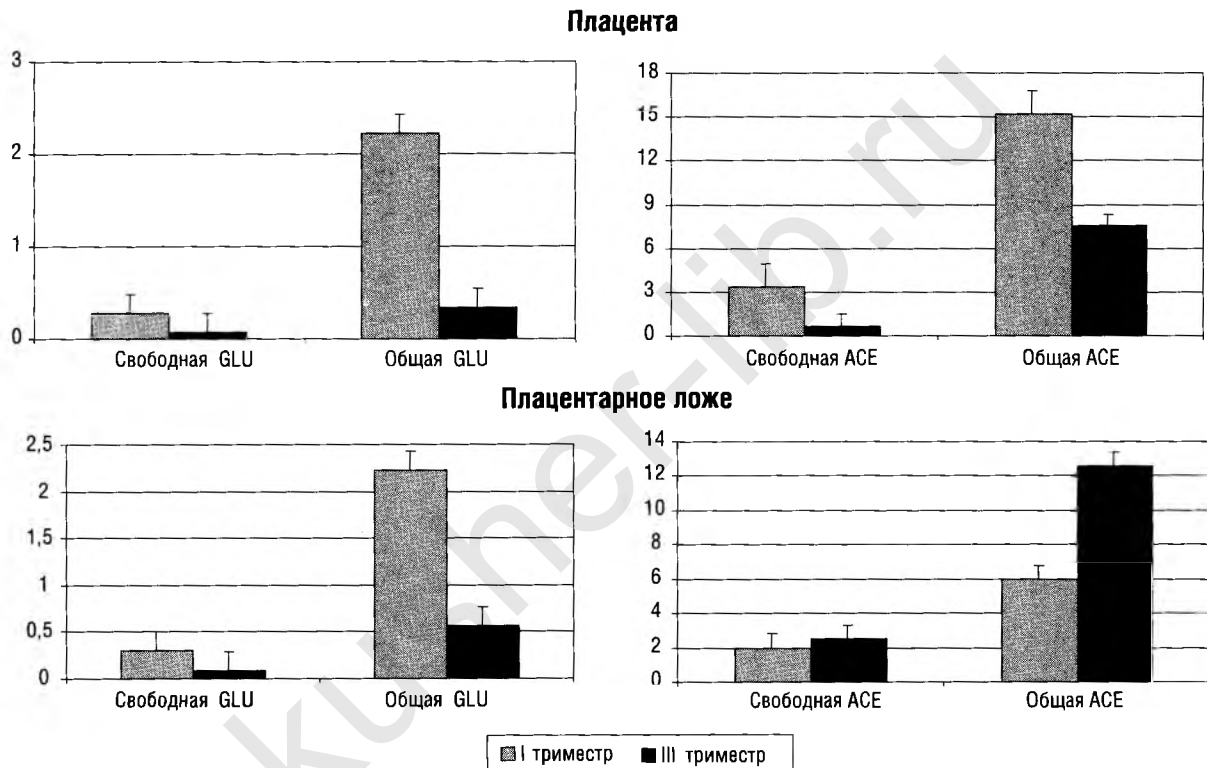


Рис. 1-21. Активность лизосомальных ферментов в плаценте и плацентарном ложе на протяжении физиологической беременности.



неза», к которым относятся некоторые белки, пептиды, стероиды и другие соединения (Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989; Raff R.A., Kaufman T.C., 1990; Smith J., 1995; Полетаев А.Б., 1998). Ряд этих молекул участвует в регуляции экспрессии генов раннего развития, другие — модулируют упорядоченные межклеточные контакты и адгезию клеток формирующихся органов и тканей, определяют направление развития зародыша либо участвуют в других молекулярно-клеточных событиях раннего онтогенеза.

Врождённые или приобретённые (значительно более частые) изменения в организме женщины могут быть фатальными для нормальной репродукции. Критическое значение такого рода нарушений косвенно иллюстрируют данные о том, что дефекты развития эмбриона и плода, имеющие чисто генетическую природу, составляют не более 3–5% всех случаев дизонтогенеза (Симпсон Дж.Д. и др., 1985), тогда как остальные 95–97% врождённой патологии являются эпигенетическими по своей сути и связаны с самыми разными неблагоприятными воздействиями окружающей среды на организм будущей матери.

Организм женщины — своего рода барьер между эмбрионом и внешней средой, поэтому любые потенциально тератогенные факторы внешнего мира (инфекционные агенты, химические поллютанты, радиоактивные загрязнения, стрессорные воздействия и т.п.) могут влиять на развитие эмбриона и плода за счёт накопления в материнском организме и последующей индукции в нём определённых молекулярных изменений, отражающихся затем в нарушении эмбрио/фетогенеза.

М.В. Фёдорова с соавт. (1997) отдельно отмечают, что **иммунные нарушения служат наиболее ранними признаками неблагоприятных изменений в организме под влиянием неблагоприятной среды**. Интересно, что практически все тератогенные и эмбриоцидные факторы изменяют активность разных звеньев иммунной системы.

Интерес к изучению иммунной взаимосвязи между матерью и плодом значительно возрос в последнее время в связи с сопоставлением иммунных процессов с отторжением трансплантата и развития раковых опухолей, в связи с тем что в основе этих процессов лежат общие механизмы (Теодореску-Эксарку М., 2001). Ведь с точки зрения классической иммунологии, яйцо млекопитающих представляет собой аллотрансплантат. С учётом выраженной разницы антигенного состава матери и плода при наличии чрезвычайно спе-

специализированной системы анатомо-функциональных связей между двумя организмами беременность представляет собой «иммунный парадокс», поскольку она резко нарушает законы трансплантологии. Обобщённые данные этого автора позволяют констатировать **активную роль иммунной системы в возникновении осложнений беременности не только на её ранних сроках, но и на всём её протяжении.**

В настоящее время получены данные о прямом участии в репродукции НК-клеток (натуральных киллеров), в частности, вполне очевидна их роль в развитии трофобласта и плаценты (King A. et al., 1997). Вместе с тем опубликованные в 1997 г. результаты исследований R. Radhupathy указывают на то, что сама возможность развития эмбриона либо остановка развития беременности в значительной степени определяется функционально-реципрокными соотношениями подклассов Т-хелперов Th-I/Th-II, а генетически обусловленное отсутствие рецепторов для ИЛ-11 приводит к неспособности стромы матки сформировать децидуальную оболочку и, как следствие, к нарушению инвазии цитотрофобласта в миометрий, развитию первичной плацентарной недостаточности — основной причины замедления развития и роста плода (Robb L. et al., 1998). Тем не менее доступная уже сегодня информация позволяет с оптимизмом относиться к потенциальным возможностям новых разрабатываемых методов диагностики (прогнозирования) и специфической иммунокоррекции нарушений репродуктивных функций. В этом же ряду стоят аутоантитела класса IgG, синтезируемые в организме матери и трансплацентарно поступающие к плоду посредством активного рецептор-опосредованного энергозависимого транспорта (Полетаев А.Б., 2001).

Для оценки степени риска аномального развития плода был разработан метод ELI-P-теста (ELISA-detected Probability of Pathology in Pregnancy), с помощью которого определяют сывороточное содержание естественных регуляторных аутоантител, взаимодействующих с основным белком миелина (ОБМ), белками S100, АСВР14/18 и МР65. Поддержание их физиологических концентраций — одно из условий нормального эмбриогенеза (Полетаев А.Б., Вабишевич Н.К., 1997). Доказано, что репродуктивная функция женщины, её способность к вынашиванию беременности и рождению здорового ребёнка во многом зависят от состояния системы естественных эмбриотропных аутоантител (Серова О.Ф., 2000).

Установлено, что существуют различия между сывороткой крови женщины, родившей здорового новорождённого, и сывороткой жен-



щины с неблагоприятными исходами беременности, прежде всего, по содержанию аутоиммунных антител к ОБМ, белкам S100, АСВР 14/18 и МР65. Указанные белки вовлечены в регуляцию развития эмбриона, а их недостаточная или избыточная продукция приводит к увеличению частоты случаев тератогенеза. Содержание таких антител оценивается с помощью метода ELI-P-теста.

Технология ELI-P-теста, т.е. комплексная оценка сывороточного содержания аутоантител к ОБМ, белкам S100, АСВР 14/18 и МР65, изначально была предложена для определения степени риска неблагоприятного исхода беременности. Результатом исследования служил номер классификационной группы от 1 до 6 (группа 1 — группа нормы; чем выше номер группы — тем более выражена степень отклонения содержания одного или нескольких видов указанных аутоантител). Полученные с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) результаты определения сывороточной иммунореактивности выражаются в процентах от уровня реакции эталонной контрольной сыворотки. Физиологические значения иммунореактивности более чем у 95% клинически здоровых лиц находятся в диапазоне значений от -15% до +40% — классификационная группа К1 (группа нормы). Отклонения могут быть как в сторону повышения, так и снижения по сравнению с «границами» нормы.

Наиболее информативны для оценки развития эмбриона (и прогноза состояния здоровья будущего ребёнка) показатели содержания эмбриотропных антител в 8–10 нед гестации. Допустимо проводить обследование женщины в 5–15 нед беременности, на которые приходятся основные критические периоды закладки основных органов и систем будущего ребёнка. Начиная с 24–26 нед, в большинстве случаев наблюдают снижение всех показателей ELI-P-теста. Данное вполне физиологическое явление отражает общую иммуносупрессию, направленную на предотвращение преждевременного отторжения полуаллогенного плода организмом матери. Спустя 3–4 мес транзиторная иммуносупрессия самопроизвольно проходит, а показатели ELI-P-теста восстанавливаются до исходного уровня.

Чем более выражены изменения эмбриотропных антител, т.е. чем больше нарушены условия внутриутробного развития, тем чаще наблюдают неблагоприятные исходы вплоть до женщин группы К5, К6, где практически не наблюдается случаев рождения здоровых новорождённых. Нарушения в системе эмбриотропных антител повышают риск аномалий развития или гибели эмбриона и плода пропорционально

степени выраженности нарушений. Наиболее вероятной причиной, приводящей к снижению активности регуляторов эмбриогенеза (K2–K4), считают латентную хроническую вирусную инфекцию, сопровождающуюся иммуносупрессией.

В.И. Краснопольский и соавт. (2004) считают, что при нормальной продукции естественных регуляторных аутоантител формируется благоприятный прогноз течения гестации при инфекционно-воспалительных заболеваниях во время беременности. Авторы отмечают, что при сниженной иммунореактивности со II триместра беременности высок риск развития внутриутробной инфекции, а при гиперреактивности — риск неблагоприятного прогноза развития и течения плацентарной недостаточности.

Нами (Хахва Н.Т., 2003; Апресян С.В., 2003) показано, что более перспективна и правильна трактовка результатов ELI-P-теста по определению реактивности иммунной системы: норма-, гипо- и гиперреактивность. Так, показано (Хахва Н.Т., 2003), что у беременных с нормореактивностью гестоз не развивается, а при гиперреактивности с ранних сроков беременности гестоз развивается во всех наблюдениях.

Исследование нашей сотрудницы Н.М. Старцевой (2006), проводившей определение сывороточного содержания аутоиммунных аутоантител к ОБМ, белку S100, АСВР14/18 и МР-65 в I–II триместре у женщин, чья беременность впоследствии завершилась преждевременными родами и осложнилась ЗРП, показало, что:

- повышение уровня эмбриотропных аутоантител (гиперреактивность) является отражением ранней недостаточности хориона/плаценты (во всех диагностированных случаях наблюдали угрозу раннего выкидыша);
- снижение сывороточного уровня эмбриотропных аутоантител (гипореактивность) является следствием хронического «немого» эндометрита.

Представленные результаты исследования позволяют утверждать, что **формирование плацентарной недостаточности происходит в ранние сроки гестации при участии иммунной системы**. Сложные взаимоотношения матери и плода, реализуемые во многом посредством иммунной системы (терпимость материнского организма к наполовину чужеродному ей плоду), отражаются в таком информативном показателе, как реактивность иммунной системы. Возможные механиз-



мы реализации недонашивания и ЗРП условно можно представить следующим образом:

- угроза раннего выкидыша → гиперреактивность → недостаточность хориона/плаценты → плацентарная недостаточность → преждевременные роды и ЗРП;
- искусственный аборт → хронический «немой» эндометрит → гипореактивность → плацентарная недостаточность → преждевременные роды и ЗРП.

Белокпродуцирующая функция хориона/плаценты

В работах В.Е. Радзинского, П.Я. Смалько (2001) показано, что возникающие структурные изменения в клетке — «структурный след в системе адаптации» — реализуются через усиление синтеза белков и нуклеиновых кислот, в частности в динамике беременности происходит снижение общего количества синтезируемого плацентой белка на фоне изменения набора рибосом (рис. 1-22).

Плацентарные белки (более 60) играют роль гормонов, ферментов, проферментов, рецепторов, факторов роста, иммунорегуляторных агентов, транспортных и связывающих белков (Милованов А.П. и соавт., 1999; Милованов А.П. и соавт., 2002). **В ранние сроки беременности синтезируемые белки удовлетворяют собственные «нужды» органа и обеспечивают его рост, дифференцировку и нормальное функционирование, а также процесс имплантации.** В более поздние сроки, с 16–18 нед и до конца беременности, основное количество продуцируемых плацентой белков экспортируется в организмы матери и плода для **обеспечения гомеостаза фетоплацентарного комплекса.** Общее количество белка, синтезируемого в первые 10 нед, когда масса зародыша менее 50 г, составляет 1,5 г/сут, в конце беременности при массе плаценты 450–600 г — 795 г/сут. Это может быть связано с тем, что в первой половине беременности плацента растёт интенсивнее плода, а во второй — наоборот.

Интерес к плацентарным белкам обусловлен попытками использовать определение их содержания в крови матери для прогноза осложнений беременности (Барвинская, 1999; Гусак Ю.К. и соавт., 1999; Побединский и соавт., 1999). Так, в частности, **к группе белков беременности относится β_2 -гликопротеид (SP1, PSG, PPAP-C), или ТБГ (трофобластический глобулин).** Первые сообщения о ТБГ появились в 1970 г., когда его впервые описали Ю.С. Татаринов и В.Н. Масюкевич.

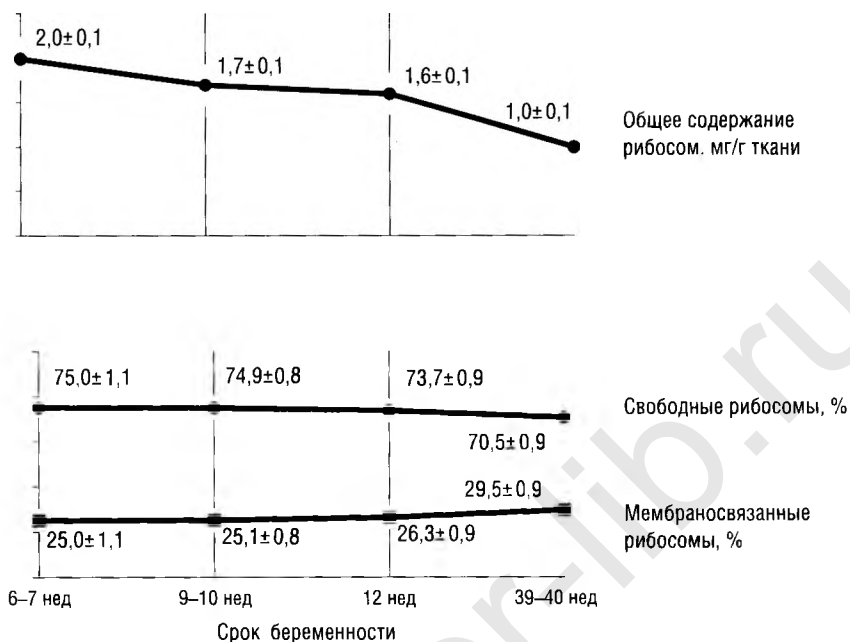


Рис. 1-22. Биосинтез белка в плаценте при нормальной беременности.

ТБГ — специфический белок беременности и связанных с нею заболеваний, таких как пузырный занос и хорионэпителиома. ТБГ синтезируется клетками Лангганса и синцитиотрофобластом плаценты. Клетки трофобласта синтезируют ТБГ в основном для материнской части плаценты, к плоду же поступает только 0,2–0,7%.

Биологическая функция белка недостаточно изучена. Известна его способность связываться со стероидными гормонами, индуцировать продукцию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-6) моноцитами человека (Snyder S.K., 2001). ТБГ относят к группе белков-регуляторов функциональной клеточной активности. **Предполагают важную роль этого белка в подавлении иммунной реактивности матери по отношению к оплодотворённой яйцеклетке**, что обеспечивает защиту фетоплацентарной системы от повреждающего действия гуморальных и клеточных факторов материнской иммунной системы. Установлено, что все основ-



ные классы иммунокомпетентных клеток периферической крови матери и лейкоцитарного инфильтрата децидуальной оболочки плаценты (Т- и В-лимфоциты и нейтрофилы имеют на своей поверхности рецепторы к ТБГ, количество которых зависит от типа клетки, характера течения и срока беременности (Букина Е.А., 1997). По мере развития беременности уровень ТБГ возрастает, достигая максимума в 36–38 нед. Показано, что **низкий уровень ТБГ — неблагоприятный прогностический признак, указывающий не только на ЗРП, но и на внутриутробную гипоксию** (Болтовская М.Н., 2002). Л.А. Самородинова, Т.Л. Кормакова (2002) показали, что развитие угрозы невынашивания может быть связано со снижением функции синцитиотрофобласта с нарушением выработки ХГ, плацентарного лактогена, а также ТБГ. Ими отмечено снижение уровня ТБГ при угрожающем или начавшемся выкидыше в I триместре. Однако отсутствуют сведения о прогностическом значении определения ТБГ на фоне и после различных видов терапии по сохранению беременности, а также при доношенной беременности у женщин с угрозой прерывания в ранние сроки гестации. Вероятно, измерение уровня ТБГ позволит объективно оценить функцию фетоплацентарной системы и диагностировать возникающие отклонения уже на ранних сроках беременности.

ПАМГ представляет собой органоспецифический антиген плаценты, впервые был описан Д.Д. Петруниным и соавт. в 1977 г.

Иммуноморфологическое исследование распределения ПАМГ в гравидарном эндометрии продемонстрировало смену клеток-продуцентов в течение физиологической беременности. На ранних сроках в 4–8 нед его выделяет эпителий маточных желёз, а после завершения имплантации и плацентации экспрессия в эпителиоцитах прекращается и его синтезируют децидуальные клетки (Болтовская М.Н., 2001). Установлено, что **при физиологической беременности в I триместре нарастает секреция эндометриального ПАМГ, по мере децидуализации совпадающая с первой и второй волнами инвазии трофобласта, с последующим снижением в крови матери до уровня, свойственного небеременным женщинам.** Возрастание сывороточного уровня эндометриального ПАМГ, по-видимому, отражает функциональную активность децидуальных клеток в ходе их дифференцировки, а последующее его снижение связано с ограничением опухолеподобного продвижения цитотрофобласта в эндо- и миометрий после того, как его роль в формировании маточно-плацентарного кровообращения реализована,

т.е. ПАМГ действует как локальный материнский ограничитель инвазии трофобласта (Болтовская М.Н., 2001).

В настоящее время установлено, что основная функция ПАМГ — регуляция митогенной и метаболической активности ИФР (Gratton R.G., 2002). Показано ингибирующее действие ПАМГ к ИФР-1 в области контакта трофобласта со стенкой матки, что может играть определённую роль в стромально-эпителиальном взаимодействии (Gibson J. M., 2001).

Как и гормоны яичников, инсулин, ИФР и другие ростовые факторы, ПАМГ играет ключевую роль в физиологических (овуляция, децидуализация, имплантация, рост плода) и патологических (гестозы, поликистоз яичников, малигнизация эндометрия) процессах, протекающих в женской репродуктивной системе (Назимова С.В. и соавт., 2002). Согласно полученным сведениям, ПАМГ-1 ингибирует иммуносупрессивное действие ТБГ (Bischof V., 1987).

Интересна работа по изучению влияния низкой атмосферной оксигенации в условиях высокогорья у беременных (Krampl E., 2002). В ней продемонстрировано отсутствие изменения продукции ПАМГ до 25 нед гестации, в то время как начиная со второй половины беременности на фоне гемической гипоксии у матери и плода, приведшей к гипоксии плаценты, возрастает уровень ПАМГ. По мнению авторов, данное явление рассматривается как адаптационный механизм, направленный на подавление активности ИФР и, тем самым, **препятствующий нарастанию фетоплацентарной гипоксии.**

Резюме

Несмотря на кажущуюся ясность процессов, связанных с овогенезом и сперматогенезом, многие их моменты остаются по-прежнему таинственными. Так, до сих пор существуют загадки, для чего необходимо постепенное созревание яйцеклеток в фолликулах яичника, каким образом определяется очерёдность развития того или иного фолликула, почему данный фолликул «решает», что именно ему пора готовить свою яйцеклетку к «выходу в свет».

По сравнению с созреванием яйцеклеток образование сперматозоидов происходит достаточно просто. Каждую секунду у мужчины образуется около 1,5 тыс. зрелых сперматозоидов. Это может опреде-



лять особенности сексуального поведения. Ещё Ч. Дарвин замечал, что «разборчивость со стороны самки, по-видимому, почти такой же закон, как страстность самца». Возможно, эти «страстность» и «разборчивость» базируются на простом различии в численности зрелых половых клеток, которые нужно эффективно использовать для продолжения рода.

Анализ литературных данных демонстрирует, что для развития и прогрессирования физиологической ранней беременности необходима совокупность благоприятных эндо- и экзогенных факторов. От того, как сложатся взаимоотношения между зародышем, несущим 50% чужеродной генетической информации, и материнским организмом, зависит течение ранней беременности. Генетическая полноценность зародыша, пространственная и временная корреляция при взаимодействии зародыша и эндометрия, достаточная иммуносупрессорная защита зародыша на иммунный ответ материнского организма, полноценное микроокружение эмбриона — вот далеко не полный перечень «требований», предъявляемых природой к зародышу.

Среди достаточно изученных материнских факторов, влияющих на течение беременности, наряду с возрастом, соматической отягощённостью, наличием тех или иных вредных привычек, необходимо особо выделить **полноценность эндометрия**. Простая патологическая цепочка, начальным звеном которой выступает аборт, затем следует эндометрит, ведущий к нарушениям рецепторного аппарата эндометрия (в том числе гормонорецепции) и, как следствие, к гормональным и метаболическим сдвигам, лежит в основе ранней плацентарной недостаточности.

К наиболее важным установленным к настоящему времени факторам, обеспечивающим нормальное развитие беременности, относят:

- генетические детерминанты, в частности аллельную принадлежность по гену GPIIIa, HLA-совместимость;
- состояние белоксинтезирующего аппарата эндометрия и ранней плаценты;
- состояние иммунной системы (реактивность, антителообразование);
- состояние энзимного гомеостаза (ферментативная полноценность клеток трофобласта, лизосомная активность);
- полноценность клеточных мембран («холестериноз» мембран — болезнь накопления).

Литература

1. *Айламазян Э.К.* Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. — М.: Медицина, 2000. — С. 10–20.
2. *Аншина М.Б., Исакова Э.В.* Опыт применения дюфастона в программе ЭКО // Проблемы репродукции. — 2000. — №2. — С. 33–34.
3. *Базовая М.Ю.* Оптимизация диспансерного наблюдения в ранние сроки гестации женщин с отягощённым акушерским анамнезом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 12 с.
4. *Баранец Н.А., Баранец Н.В., Нарциссов Р.П.* Корреляция активности ферментов лейкоцитов крови матери с ферментами тканей органов эмбрионов у женщин, работающих в условиях производства синтетического каучука // Материалы 3-й региональной научно-практической конференции «Вопросы медицинской профилактики и здоровье человека в Сибири». — Омск, 1996. — С. 191–193.
5. *Барвинская А.Л.* Влияние *in vitro* препаратов белка альфа-2-микроглобулина фертильности и альфа-фетопротеина на иммунокомпетентные клетки периферической крови у женщин с угрозой прерывания беременности поздних сроков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Иваново, 1999. — 23 с.
6. *Бондарев В.И., Тараненко Л.Д., Головня П.Ф., Свиридов Н.В.* Определение активности лизосомальных ферментов в крови и морфометрических показателей в брюшине при остром разлитом перитоните // Врачебное дело. — 1990. — №2. — С. 48–50.
7. *Брусиловский А.И.* Жизнь до рождения. — М.: Знание, 1991. — 223 с.
8. *Борискина М.А.* Изменение активности лизосомальных цистеиновых протеиназ у больных хроническими лейкозами в динамике заболевания: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Рязань, 1996. — 21 с.
9. *Болтовская М.Н.* Роль эндометриальных белков и клеток-продуцентов в репродукции человека: Автореф. дисс. ... докт. биолог. наук. — М., 2001. — 41 с.
10. *Болтовская М.Н., Маршицкая М.И., Степанова И.И. и др.* Уровень трофобластического бета-глобулина (ТБГ) в микроокружении эмбриона человека в I триместре беременности // Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». — М. — 2002. — С. 71–74.
11. *Букина Е.А.* Значение плацентарных факторов в генезе спонтанного прерывания беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Иваново, 1997. — 22 с.
12. *Бурлев В.А., Гаспаров А.С., Аванесян Н.С. и др.* Факторы роста и их роль в регуляции репродуктивной функции у больных с синдромом поликистозных яичников // Проблемы репродукции. — 1998. — №3. — С. 17–25.
13. *Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г.* Патоморфологическая диагностика ранних самопроизвольных выкидышей. — СПб.: ГРААЛЬ, 1999. — 96 с.
14. *Генералов С.И., Мареева Т.Е.* Перекисное окисление липидов и активность энзимов лизосом у беременных с пороками сердца // Акушерство и гинекология. — 1990. — №9. — С. 22–24.

15. *Гребёнкин Б.Е.* Катепсин G в комплексной оценке тяжести гестоза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Пермь, 1999. — 16 с.
16. *Гребёнкин Б.Е., Козин Г.А., Шипулин А.Н.* Роль катепсина G в патогенезе ОПГ гестоза // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. — 1997. — №4. — С. 19–21.
17. *Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н. и др.* Роль плацентарных белков в поддержании физиологических функций при нормально и патологически протекающей беременности // Вестн. новых мед. технологий. — 1999. — Вып. 6. — №2. — С. 91–95.
18. *Диксон М., Узбб Э.* Ферменты. — М.: Мир, 1982. — 1117 с.
19. *Димитрова В.И.* Оздоровление женщин после неразвивающейся беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 22 с.
20. *Ерохина А.А.* Лизосомальные ферменты в патогенезе послеродового эндометрита: Дис. ... канд. мед. наук. — Рязань, 1996.
21. *Запертова Е.Ю.* Роль ряда цитокинов и интегринов в генезе привычного невынашивания беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 24 с.
22. *Иванова Н.Л.* Роль плаценты и плацентарного ложа матки в генезе недонашивания беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 21 с.
23. *Иванчук И.И.* Роль апоптотической гибели лейкоцитов периферической крови в процессах мутагенеза и канцерогенеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 1999. — 21 с.
24. *Кадыров М.К.* Становление компонентов плацентарного барьера в процессе гестации и его патология при нарушениях маточно-плацентарно-плодового кровотока: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1991. — 126 с.
25. *Кадыров М.К.* Морфогенез и патология плацентарной площадки матки, ворсин хориона при ранних и поздних формах гестоза, анемии беременных: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1999. — 41 с.
26. *Кокашвили Х.Б.* Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности в ранние сроки беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 26 с.
27. *Каллахан Д. В., Лоуден Д.А.* Лизосомы и лизосомные болезни накопления: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1984. — 448 с.
28. *Карпова Т.В.* Особенности системы HLA у женщин с привычным невынашиванием и бесплодием: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 25 с.
29. *Ким А.* Лизосомальная активность экстраэмбриональных образований при нормальной и осложнённой беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 23 с.
30. *Климова О.И.* Наследственные аспекты невынашивания беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 26 с.
31. *Краснопольский В.И., Тареева Т.Г., Малиновская В.В. и др.* Система иммунокоррекции при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях у беременных // Рос. вестник акушера-гинеколога. — 2004. — Том 4. — №1. — С. 55–60.
32. *Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнев Ю.И. и др.* Руководство по безопасному материнству. — М.: Триада-Х, 1998. — 531 с.

33. Кулаков В.И., Ходова С.И., Мурашко Л.Е. и др. Плацентарные белки в диагностике и оценке эффективности иммуноцитотерапии у беременных с гестозом // Акуш. и гинек. — 1999. — №3. — С. 16–19.
34. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Манухина Е.И. и др. Лечение угрозы прерывания ранних сроков беременности у больных с синдромом поликистозных яичников // Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». — М., 2002. — С. 129–133.
35. Марачев А.А. Динамика эритропоеза при беременности в норме и патологии в различных экологических условиях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 28 с.
36. Миренбург Т.В. Исследование экспрессии лизосомальных ферментов у гомо- и гетерозиготных носителей наследственных лизосомных болезней: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1992.
37. Миренбург Т.В., Краснопольская К.Д., Гаргаун С.С., Чеботарёв А.Н. Исследование экспрессии лизосомальных ферментов при беременности // Вопросы медицинской химии. — 1995. — Том 41. — №1. — С. 39–41.
38. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. — М.: Медицина, 1999. — 446 с.
39. Милованов А.П., Ляшко Е.С. Структурные основы белоксинтезирующей функции плаценты и децидуальной оболочки матки // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. — 1999. — №4. — С. 32–37.
40. Милованов А.П., Мустафа М.М., Серебряков С.Н. Микроокружение эмбриона человека // Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». — М., 2002. — С. 50–54.
41. Мисник В.В., Грон Е.А., Климова О.В. Молекулярные механизмы невынашивания беременности // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. — 2003. — №4. — С. 213–220.
42. Назимова С.В., Обернихин С.С., Мустафа Мухамед-Мухамед и др. Содержание плацентарного альфа-1-микроглобулина (ПАМГ) в микроокружении эмбриона человека в I триместре беременности // Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». — М., 2002. — С. 78–81.
43. Низова Н.Н., Татарова А.М., Мандрик Ю.А. Опыт применения микронизированного прогестерона в лечении невынашивания беременности // Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». — М., 2002. — С. 429–433.
44. Нефёдова Н.Г. Изменение концентрации биометаллов в плазме крови в патогенезе невынашивания беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1999. — 16 с.
45. Оразмурадов А.А. Особенности плацентарного ложа матки при осложнениях беременности и экстрагенитальных заболеваниях: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 47 с.



46. *Панин Л.Е., Маянская Н.Н.* Лизосомы. Роль в адаптации и восстановлении. — Новосибирск: Наука, 1987. — 198 с.
47. *Побединский Н.М., Сулейманова Н.С., Ляшко Е.С. и др.* Исследование плацентарных белков в III триместре беременности у женщин с хронической внутриутробной гипоксией плода // Акуш. и гинекол. — 1999. — №4. — С. 15–19.
48. *Поletaев А.Б., Вабищевич Н.К.* Состояние системы естественного аутоиммунитета у женщин фертильного возраста и риск нарушений развития эмбриона и плода // Вестник Росс. ассоц. акуш.-гинекол. — 1997. — №4. — С. 21–24.
49. *Поletaев А.Б.* Прогноз аномалий развития плода с помощью нового биотехнологического метода ELI-P-TEST // Медицинская консультация. — 1998. — №1. — С. 16–19.
50. *Поletaев А.Б., Вабищевич Н.К., Морозов С.Г.* Способ скринингового обследования женщин детородного возраста с помощью тест-системы ELI-P для прогноза развития эмбриона и плода и рождения здорового либо аномального ребёнка. Российский патент №2107913 от 27 марта 1998 г.
51. *Поletaев А.Б.* Участие иммунных механизмов в регуляции развития беременности и формировании эмбриона и плода // Сборник трудов I-го Московского международного симпозиума «Иммунология и иммунопатология системы «мать-плод-новорождённый». — 2001. — С. 10–14.
52. *Новиков В.С.* Программированная клеточная гибель // Под ред. Новикова В.С. — СПб.: Наука, 1996. — 276 с.
53. *Радзинский В.Е., Смально П.Я.* Биохимия плацентарной недостаточности. — М.: Издательство РУДН, 2001. — 275 с.
54. *Радзинский В.Е., Иткес А.В., Галина Т.В. и др.* Корреляция различных форм гестоза с генотипом по гену GР11 на β-цепи интегрина // Акушер. и гинекол. — 2001. — №6. — С. 53–56.
55. *Ракулиева Л.М.* Самопроизвольное прерывание беременности в ранние сроки (патогенез, диагностика, лечение): Дисс. ... канд. мед. наук. — Баку, 1991.
56. *Рожковская Н.Н.* Состояние иммунного и энзимного гомеостаза у беременных с гестозами // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. — 1998. — №4. — С. 30–33.
57. *Ровенский Ю.А.* Клеточные и молекулярные механизмы опухолевой инвазии // Биохимия. — 1998. — Т. 63. — Вып. 9. — С. 1204–1221.
58. *Самородинова Л.А., Кормакова Т.Л.* Невынашивание беременности: иммунологические и гормональные аспекты // Журнал акушерства и женских болезней. — 2002. — Вып. 2. — С. 28–31.
59. *Сабиева Н.Г.* Прогностическое значение наследственных факторов в развитии привычного невынашивания беременности у супружеских пар : Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 150 с.
60. *Сидельникова В.М., Соснина В.В.* Привычная потеря беременности в I триместре. Тактика ведения // Журнал акушерства и женских болезней. — 2002. — Вып. 2. — С. 23–27.

61. *Сидельникова В.М.* Неполноценная лютеиновая фаза — тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности // Гинекология. — №4. — 2002.
62. *Серова О.Ф.* Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности (патогенетическое обоснование, критерии эффективности): Дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2000. — С. 44–52.
63. *Серова Л.Д.* Иммунологический HLA-статус у женщин с привычным невынашиванием беременности: Методические рекомендации, №98/195. — М., 1998.
64. *Старцева Н.М.* Резервы снижения перинатальной заболеваемости и смертности детей с задержкой развития плода при недоношенной беременности: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2006. — 49 с.
65. *Теодореску-Эксарку М.* Введение в иммунологию репродукции. Лекции по иммунологии. — 2001. — 52 с.
66. *Теппермен Дж., Теппермен Х.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы. — М.: Мир, 1989.
67. *Тутелян В.А., Васильев А.В.* Лизосомы в деятельности клетки, физиология и патология // Вестник Академии медицинских наук СССР. — 1990. — №2. — С. 14–21.
68. *Фролов В.А.* О возможной роли лизосом в физиологии и патологии клетки // Бюллетень Сибирского отделения академии медицинских наук СССР. — 1986. — №3. — С. 81–83.
69. *Фролов В.А., Шкирманте Б.К.* Защитный лизосомальный саморегуляторный механизм и его нарушение при дифтерийной интоксикации // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1990. — №5. — С. 34–36.
70. *Фролов В.А., Казанская Т.А., Дроздова Г.А., Библибин Д.П.* Типовые реакции повреждённого сердца. — М.: Издательство Российской Академии наук, 1995. — 332 с.
71. *Фёдорова М.В., Калашникова Е.П.* Плацента и её роль при беременности. — М.: Медицина, 1986. — 252 с.
72. *Фёдорова М.В., Новикова С.В., Витушко С.А.* Прогнозирование состояния плода и новорождённого при ОПГ-гестозах // Вестн. Росс. ассоц. акуш.-гинек. — 1997. — №1. — С. 58–62.
73. *Хотайт Г.Я.* Генетические аспекты задержки развития плода: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 19 с.
74. *Цирельников Н.И.* Гистофизиология плаценты человека. — Новосибирск: Наука, 1980. — 183 с.
75. *Чешем К.* Роль лизосом в патогенезе аденомиоза и миомы матки: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 154 с.
76. *Чешем К., Радзинский В.Е., Фролов В.А.* Лизосомы и их роль в регуляции функции репродуктивной системы // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. — 1998. — №4. — С. 44–48.
77. *Чугунова Л.Г., Дубинина И.И.* Показатели перекисного окисления липидов и активность лизосомальных ферментов у больных сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. — 1994. — Т. 40. — №5. — С. 9–11.



78. *Abou-Haila A., Tulsiani P.R., Skudlarek M.D. et al.* Androgen regulation of molecular forms of β -D-glucuronidase in the mouse epididymis: comparison with liver and kidney // *J. Androl.* — 1996. — Vol. 17. — №3. — P. 194–207.
79. *Arngrimsson R., Bjornsson H., Geirsson R.* Analysis of different inheritance patterns in preeclampsia/eclampsia syndrome // *Hypertension pregnancy.* — 1995. — Vol. 14. — P. 27–38.
80. *Bowen J.A., Hunt J.S.* The role of integrins in reproduction // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 2000. — Vol. 223. — №4. — P. 331–343.
81. *Bergvist A., Ferno M., Mattson S. et al.* A comparison of cathepsin D levels in endometrial tissue and in uterine endometrium // *Fertil. Steril.* — 1996. — Vol. 65. — №6. — P. 1130–1134.
82. *Beer A.E., Kwak J.* Reproductive medicine program Finch University of Health Science. — Chicago Medical School, 2000. — P. 96.
83. *Bulen S.E., Simpson E.R., Word R.A.* Expression of the CYP 19 gene and its product aromatase cytochrome P 450 in human uterine leiomyoma tissue and cells in culture // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 78. — №3. — P. 736–743.
84. *Bischof B.* Proteines de la grossesse // *Ann. Endocr.* — 1987. — Vol. 48. — №1. — P. 289–299.
85. *Cristiansen O.B., Mohapeloa H.P., Pedersen B. et al.* Is the expression of classical HLA class I antigens on trophoblast of importance for human pregnancy? // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1998. — Vol. 40. — №3. — P. 158–164.
86. *Darribere T., Skalski M., Cousin H.L. et al.* Integrins: regulators of embryogenesis // *Biol. Cell.* — 2000. — Vol. 92. — №1. — P. 5–25.
87. *Daston G.P., Baines P., Yoncer J.E.* Effect of lysosomal proteinase inhibition on the development of the rat embryo in vitro // *Teratology.* — 1991. — Vol. 43. — P. 253–261.
88. *De Arcangelis A., Georges Labouesse E.* Integrin and ECM functions: roles in vertebrate development // *Trends. Genet.* — 2000. — Vol. 1. — №6. — P. 389–395.
89. *De Roux N., Milgrom E.* Inherited disorders of GnRH and gonadotropin receptors // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 179. — P. 83–87.
90. *Duc-Goiran P., Mignot T.M., Bourgeois C. et al.* Embryo-maternal interactions at the implantation: a delicate equilibrium. // *European Jour. of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology.* — 1999. — Vol. 83. — №1. — P. 85–100.
91. *Fukushima K., Miyamoto S., Tsukimori K. et al.* Tumor Necrosis Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Induce Endothelial Integrin Repertoires, Regulating Endovascular Differentiation and Apoptosis in a Human Extravillous Trophoblast Cell Line // *Biol. Reprod.* — 2005. — №73. — P. 172–179.
92. *Izumi T.* Biochemical diagnosis and enzymic diagnosis of lysosomal diseases // *Nippon Rinsho.* — 1995. — Vol. 53. — №12. — P. 2915–2920.
93. *Imai T., Takakuwa K., Ishii K. et al.* HLA-class I antigens in patients with unexplained recurrent abortion // *J. Perinat. Med.* — 2001. — Vol. 29. — №5. — P. 427–432.
94. *Guillomot M., Betteridge K.J., Harvey D., Coff A.K.* Endocytotic activity in the endometrium during conceptus attachment in the cow // *J. Reprod. Fertil.* — 1986. — Vol. 78. — P. 27.

95. *Gibson J.M., Aplin J.D., White A. et al.* Regulation of IGF bioavailability in pregnancy // *Mol. Hum. Reprod.* — 2001. — Vol. 7. — №1. — P. 79–87.
96. *Gratton R.G., Asano H., Han V.K.* The regional expression of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) in the placentae of women with pre-eclampsia // *Placenta.* — 2002. — Vol. 23. — №4. — P. 303–310.
97. *Gleicher N.* The role of humoral immunity in endometriosis // *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* — 1994. — №159. — P. 15–17.
98. *Humphries M.J.* Towards a structural model of an integrin // *Biochem Soc. Symp.* — 1999. — Vol. 65. — P. 63–78.
99. *Heino J.* The collagen receptor integrins have distinct ligand recognition and signaling functions // *Matrix Biol.* — 2000. — Vol. 1. — №19 (4). — P. 319–323.
100. *Joh K., Riede U.N., Zahradnic H.P.* The effect of prostaglandins on the lysosomal function in the cervix uteri // *Arch. Gynecol.* — 1983. — Vol. 234. — P. 1.
101. *Jackson D.W., Sciscione A., Hartley T.L. et al.* Lysosomal enzymuria in preeclampsia // *Am. J. Kidney. Dis.* — 1996. — Vol. 27. — №6. — P. 826–833.
102. *Krampl E., Kametas N.A., McAuliffe F. et al.* Maternal serum insulin-like growth factor binding protein-1 in pregnancy at high altitude // *Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 99. — №4. — P. 594–598.
103. *King A., Loke Y.W., Chaouat G.* NK cells and reproduction // *Immunol. Today.* — 1997. — Vol. 18. — P. 64–66.
104. *Lie R.T., Rasmussen S., Brunborg H. et al.* Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study // *BMI.* — 1998. — Vol. 316. — P. 1343–1347.
105. *Lebrun P., Baron V., Hauck C.R. et al.* Cell adhesion and focal adhesion kinase regulate insulin receptor substrate-1 expression // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 30.
106. *Leung K.S., Lau K.M., Au K.K. et al.* Studies of beta-glucuronidase in first-trimester placenta, term-placenta and hydatidiform mole // *Clin. Chim. Acta.* — 1978. — Vol. 84. — №1. — P. 115–118.
107. *Lessey B.A.* The role of the endometrium during embryo implantation // *Hum. Reprod.* — 2000. — Vol. 15. — №6. — P. 39–50.
108. *Lokki M.L., Laitinen T.* Role of major histocompatibility complex class III genes in recurrent spontaneous abortions // *Front. Biosci.* — 2001. — Vol. 1. — №6. — P. 23–29.
109. *Many A., Westerhausen-Larson A., Kanbour-Shakir A., Roberts J.M.* Xanthine oxidase / dehydrogenase is present in human placenta // *Placenta.* — 1996. — Vol. 17. — №5. — P. 365–366.
110. *Nikas G.* Endometrial receptivity: changes in cell-surface morphology // *Sem. Reprod. Med.* — 2000. — Vol. 18. — №3. — P. 229–235.
111. *Noble L.S., Takayama K., Zeitoun K.M. et al.* Prostaglandin E₂ stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — №2. — P. 600–606.
112. *Radhupathy R.* Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy // *Immunol. Today.* — 1997. — Vol. 18. — P. 478–451.
113. *Raff R.A., Kaufman T.C.* Embryos, genes and evolution. — New York, 1990.

114. *Robb L., Li R., Hartley L. et al.* Infertility in female mice lacking the receptor for IL-11 is due to a defective uterine response to implantation // *Nat. Med.* — 1998. — Vol. 4. — P. 303–308.
115. *Rosenwald I.B.* Lysosomal inhibitors stimulate resting NIH 3T3 cell to proliferate // *Cell. Tissue. Kinet.* — 1990. — Vol. 23. — №5. — P. 463–471.
116. *Sadler T.W.* Langman's medical embryology. — 7th ed. — Williams and Wilkins, 1995.
117. *Simon C., Moreno C., Remohi J., Pellicer A.* Molecular interactions between embryo and uterus in the adhesion phase of human implantation // *Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 13. — №3. — P. 219–232.
118. *Smith J.* Angles on activin's absence // *Nature.* — 1995. — Vol. 374. — P. 311–312.
119. *Snyder S.K., Wessner D.H., Wessells J.L. et al.* Pregnancy-specific glycoproteins function as immunomodulators by inducing secretion of IL-10, IL-6 and TGF- β 1 by human monocytes // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2001. — Vol. 45. — №4. — P. 205–216.
120. *Sulz L., Valenzuela J.P., Salvatierra A.M. et al.* The expression of alpha (v) and beta3 integrin subunits in the normal human fallopian tube epithelium suggests the occurrence of a tubal implantation window // *Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 13. — №10. — P. 2916–2920.
121. *Szekeres-Bartho J.* Progesterone-receptor mediated immunomodulation anti-abortion effects: The role of PIBF // *Gynecological Endocrinology.* — 2001. — Vol. 15. — P. 43.
122. *Takenaka A., Soga H., Miyamoto K. et al.* An enzyme (beta-D-N-acetylglucosaminidase) released from the decidua to maternal plasma prior to the onset of labor // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1991. — Vol. 70. — №6. — P. 469–473.
123. *Thornton J.G., Onwude J.L.* Preeclampsia: discordance among identical twins // *BMJ.* — 1997. — Vol. 303. — P. 241–242.
124. *Tedde G., Kuyawa M.* Morphometric study of the syncytiotrophoblast of the normal human placenta from the early stages of the pregnancy to the term // *J. Submicrosc. Cytol.* — 1978. — Vol. 19. — №1. — P. 65–70.
125. *Vadas P., Pruzanski W.* Biology of diseases. Role of secretory phospholipase A₂ in the pathology of disease // *Lab. Invest.* — 1986. — Vol. 55. — P. 391.
126. *Vojvodic S., Belic B.* The HLA antigen system in married couples with recurrent spontaneous abortions // *Med. Prege.* — 2001. — Vol. 54. — №1–2. — P. 75–79.
127. *Verhaeghe J., Pintiaux A., Van Herck E. et al.* Placental GH, IGF-I, IGF-binding protein-1, and leptin during a glucose challenge test in pregnant women: relation with maternal body weight, glucose tolerance, and birth weight // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — №6. — P. 2875–2882.
128. *Zhou Y., Damsky C.H., Fisher S.J.* Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 1. — №99. — P. 2152–2164.

ГЛАВА II

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХОРИОНА/ПЛАЦЕНТЫ И ХОРИАЛЬНОГО/ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛОЖА МАТКИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЁ ОСЛОЖНЕНИЯХ В РАННИЕ СРОКИ

Структура эндометрия

По мере имплантации бластоцисты и плацентации хориальный мешок постепенно увеличивается в размерах и начинает выбухать в просвет матки.

В абортном разрозненном материале, полученном с помощью кюретажа, можно определить только *d. parietalis* и *d. basalis*. Фрагменты париетального эндометрия определяют по наличию поверхностного маточного эпителия, железистому аппарату, скудной строме со спиральными артериями (без признаков цитотрофобластической инвазии).

D. basalis — зона соприкосновения якорных ворсин с подлежащим эндометрием матки (маточно-плацентарная область). Признаками служат фрагменты слоя фибриноида Рора, выстилающего часть *d. basalis*, обращенной в межворсинчатое пространство плаценты. Из якорных ворсин сюда осуществляется экспансия инвазирующего цитотрофобласта.

D. capsularis трудно обнаружить в соскобе из полости матки. На 6-й и 7-й неделях гестации в *d. basalis* выявляют прерывистый слой фибриноида Рора, который разделяет межворсинчатое пространство и подлежащий эндометрий (материнская ткань). Инвазирующие клетки цитотрофобласта широким фронтом проникают в поверхностный отдел *d. basalis*, а объектом их экспансии становятся стенки спиральных артерий и эндометриальные железы на пути распространения цитотрофобласта (рис. 2-1, А). На 6-й неделе выделяемые

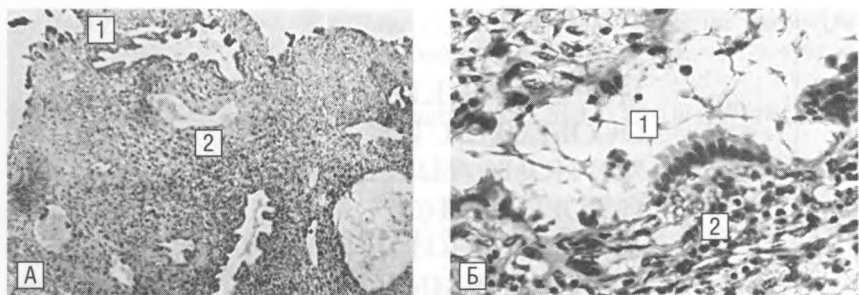


Рис. 2-1. *D. basalis* (6-я неделя гестации). А — поверхностная зона соприкосновения межворсинчатого пространства и *d. basalis* (1); среди инвазирующего цитотрофобласта единичные маточные железы (2); Б — фрагмент: атака цитотрофобластом стенки железы (1), фрагменты сохранного эпителия (2).

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

цитотрофобластом протеолитические ферменты (металлопротеазы) растворяют базальный слой желёз и разрушают расположенные на нём эпителиоциты. Они частично, а затем полностью слущиваются в просвет разрушающихся желёз (рис. 2-1, Б). По мере распространения интерстициального цитотрофобласта вглубь *d. basalis* (7-я неделя) сохраняются лишь единичные железы, а секрет и отдельные эпителиоциты разрушенных желёз оказываются в строме, т.е. среди интерстициального цитотрофобласта, местных лимфоцитов и децидуальных клеток.

В дальнейшем на 8–10-й неделе спонгиозный слой *d. basalis* практически исчезает из маточно-плацентарной области, т.е. из зоны контакта плаценты и матки.

Параллельно с инвазией цитотрофобласта в *d. basalis* быстро происходит децидуализация стромальных клеток под влиянием гормона жёлтого тела прогестерона, который поступает из материнской крови в межворсинчатое пространство плаценты. В начале 6-й недели среди децидуальных клеток промежуточного типа (размер 10–15 мкм в диаметре) появляются децидуальные клетки эпителиоидного типа (20–25 мкм в диаметре) со светлой цитоплазмой и утолщенной внешней оболочкой, называемой «аура». На 7–8-й неделях слой децидуальных клеток расширяется, но они располагаются только в зоне цитотрофобластической инвазии. В конце I триместра децидуальные клетки эпителиоидного типа проникают глубже, в

строму эндометрия, их обнаруживают вблизи первых пучков эндометрия.

Одновременно с цитотрофобластической инвазией и разрушением желёз в *d. basalis* происходит опережающая децидуализация стромы с образованием там высокодифференцированных децидуальных клеток эпителиоидного типа.

Иную морфологическую картину обнаруживают в *d. parietalis*.

Она выстилает большую часть внутренней оболочки матки. В отсутствие цитотрофобластической инвазии в целом железистый аппарат сохраняет гистоструктуру, свойственную поздней секреторной фазе менструального цикла, но появляются некоторые черты «желез беременности». **На 6-й неделе** преобладает волнообразный рельеф эндометрия, появляются крупные выросты, в глубине которых определяются устья разветвлённой системы эндометриальных желёз. Маточный эпителий представлен одним рядом цилиндрических клеток и поверхностной прерывистой щётчатой каймой. В субэпителиальном пространстве обнаруживают первые этапы децидуализации. Среди стромы видны очаги предецидуальных изменений, свойственных поздней секреторной фазе цикла (сближение более крупных фибробластов, полнокровие микрососудов, набухание стенок спиральных артерий), а также рыхлые скопления децидуальных клеток промежуточного типа (рис. 2-2). Они представляют собой отростчатые клетки диаметром 10–15 мкм. Их размер намного превышает таковой соседних фибробластов.

На 7–8-й неделе децидуальные клетки промежуточного типа теснее приближаются друг к другу и формируют плотные пласты, занимающие всё субэпителиальное пространство, вытесняя оттуда эндометриальные железы и их протоки.

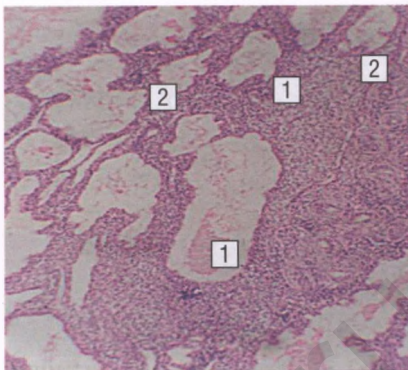


Рис. 2-2. Шестая неделя гестации: 1 — спонгиозный слой *d. parietalis*: множество эктазированных желёз с умеренным количеством секрета; 2 — узкие просветы спиральной артерии с окружающей предецидуальной реакцией. Ув. $\times 35$. Окраска гематоксилином и эозином.

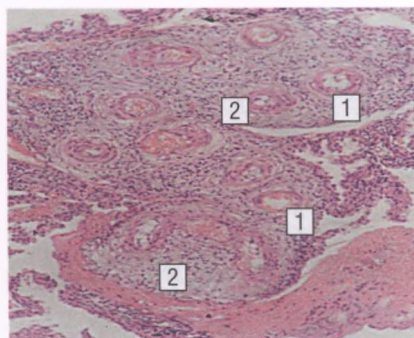


Рис. 2-3. Девятая неделя гестации: 1 — очаги децидуализации; 2 — расширенные спиральные артерии в спонгиозном отделе *d. parietalis*. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином.

На протяжении 8–10-й недель гестации быстро прогрессируют процессы децидуализации стромы *d. parietalis*: кроме увеличения числа и плотности расположения децидуальных клеток в субэпителиальном пространстве, аналогичные изменения происходят в более глубоких отделах, спонгиозном слое эндометрия. Первые очаги децидуализации возникают в адвентиции спиральных артерий, которые, в свою очередь, претерпевают существенную гестационную эволюцию. Они становятся шире в просветах, характеризуются выраженным набуханием эндотелиальных клеток и окружающей мышечной оболочки. Главное отличие от ранних сроков гестации — появление плотных пластов децидуальных клеток промежуточного типа вокруг спиральных артерий (рис. 2-3).

Децидуальные клетки распространяются по строме вглубь эндометрия, сдавливая окружающие эндометриальные железы.

Таким образом, в течение I триместра беременности происходит гестационная перестройка спиральных артерий в эндометрии. Характер и темпы данных изменений различаются в зависимости от топографических взаимоотношений с хориальным мешком. В основании и вокруг хориального мешка, наряду с инвазией цитотрофобласта и быстрым разрушением эндометриальных желёз, более интенсивно осуществляется поверхностная децидуализация

эпителиоидного типа с постепенным распространением её вглубь, ближе к миометрию. В основном массиве эндометрия (*d. parietalis*), т.е. вдали от хориального мешка, децидуализация начинается позднее, вначале очагово, в субэпителиальном пространстве, а затем, с 8–9-й недели, — вокруг спиральных артерий более глубокого спонгиозного слоя эндометрия. По сравнению с *d. basalis* железистый аппарат соответствует поздней секреторной фазе цикла и обладает высокой секреторной активностью.

Плацента на 6–7-й неделе гестации состоит из васкуляризированных, многократно ветвящихся ворсин эмбрионального типа с относительно редкой капиллярной сетью, которая соединяется с аналогичной системой кровеносных сосудов в составе стенки хориального мешка. Наличие в просветах кровеносных капилляров эритробластов (образуются в очагах кроветворения в стенке желточного мешка) свидетельствует о начале плацентарно-эмбрионального кровотока. В дальнейшем на протяжении I триместра происходит интенсивный рост ворсин плаценты в длину и увеличение числа ветвящихся генераций. Единственный надёжный маркёр ворсин ранней плаценты — обнаружение кровеносных сосудов в их строме и в прилежащей стенке хориального мешка (рис. 2-4).

Плацентарные ворсины, как правило, имеют 2–3 генерации ветвления, они покрыты двухслойным эпителием, состоящим из синцитио- и цитотрофобласта. Строма их рыхлая, представлена фибробластами и крупными клетками Кашенко–Гофбауэра — плацентарными макрофагами. От выступающего в просвет синцитиотрофобласта отшнуровываются так называемые свободные симпласты — группы ядер (до 10–15), окружённые общей цитоплазмой с микроворсинами.

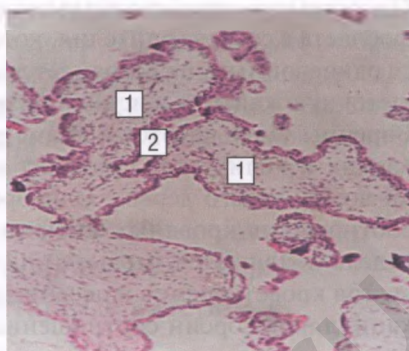


Рис. 2-4. Шестая неделя гестации: 1 — от стенки хориального мешка отходят первые ветви ворсинчатого дерева ранней плаценты; 2 — в составе ветвей ворсинчатого дерева первые капилляры. Ув. $\times 35$. Окраска гематоксилином и эозином.



Одновременно происходит уменьшение числа ворсинчатого цитотрофобласта в составе эпителия, который во многих участках становится однослойным, но сохраняет достаточную толщину и выраженную щёточную кайму — систему микроворсинок синцитиотрофобласта. Ворсины уменьшаются в диаметре, но прогрессивный рост их ветвления и количества приводит к суммарному увеличению площади ворсинчатого дерева. Одновременно меняются количественные соотношения кровяных элементов в просветах капилляров. На 7-й неделе появляются первые типичные, безъядерные эритроциты из очагов кроветворения в печени эмбриона, на 8-й неделе в просветах капилляров ворсин соотношение эритробластов и типичных эритроцитов примерно одинаковое, на 9–10-й неделях и далее определяются только безъядерные эритроциты.

Стенка хориального мешка над развивающейся плацентой выстлана со стороны межворсинчатого пространства слоем синцитио- и цитотрофобласта, но он меньше по толщине, чем покровный эпителий ворсин. Собственно стенка мешка представлена сетью мезенхимальных клеток с большим объёмом межклеточного вещества и кровеносными сосудами. Изнутри стенки хориального мешка виден обрыв стороны, но начиная с 8-й недели к стенке хориального мешка приближается амниотическая мембрана вследствие быстрого роста объёма амниотической полости. Таким образом эта часть хориального мешка становится хориальной пластинкой плаценты.

В абортном материале, помимо васкуляризированных ворсин, встречаются и другие, входящие в состав гладкого хориона. Они, как правило, мелкие, с тонким эпителиальным покровом, состоящим из синцитиотрофобласта; их отличительная особенность — они не содержат кровеносных сосудов. На 6–7-й неделе данные ворсины сохраняют жизнеспособность синцитиотрофобласта, тогда как в течение 8–10-й недели они подвергаются структурной инволюции из-за сдавления *d. capsularis* быстро расширяющимся хориальным мешком. Эпителиальный покров резко истончается, местами синцитиотрофобласт десквамируется и замещается глыбками фибриноида. Строма их отёчна или подвергается мелкозернистой дегенерации межклеточного вещества.

Таким образом, при прогрессивном увеличении диаметра хориального мешка в течение I триместра беременности происходит его дифференцировка на две разные части: **ветвистый хорион** и **гладкий хорион**. Ветвистый хорион находится в зоне интенсивной цито-

трофобластической инвазии и **быстро становится плацентой**; здесь формируется сосудистая система — основа для плацентарно-эмбриональной циркуляции крови. Гладкий хорион входит в состав *d. capsularis* и не подвергается цитотрофобластической инвазии. Ворсины гладкого хориона находятся в выбухающей части хориального мешка и постепенно атрофируются.

Инвазия цитотрофобласта, первые маточно-плацентарные артерии

Цитотрофобластическая инвазия — ключевой процесс, происходящий в зоне анатомического контакта ворсинчатого дерева плаценты и *d. basalis* матки. В течение 6–7-й недели гестации из оснований якорных ворсин ранней плаценты возникают пролифераты клеток ворсинчатого цитотрофобласта, которые распространяются вглубь *d. basalis* (рис. 2-5). Поскольку клетки цитотрофобласта проникают в строму эндометрия, их называют интерстициальным цитотрофобластом. Обычно форма клеток вытянутая, содержат базофильные ядра. Данные клетки инвазируют стенки находящихся здесь спиральных артериол эндометрия. **В результате этого многократно увеличивается просвет артериолы, что обеспечивает значительный прирост протекающего по ней объёма артериальной материнской крови и выход её через устье в межворсинчатое пространство.**

Расширение просвета маточно-плацентарной артериолы происходит за счёт выделения специальных металлопротеаз инвазирующим цитотрофобластом. Они последовательно лизируют со стороны адвентиции мышечноэластические элементы, а затем и эндотелиальную выстилку, превращая бывшую артериолу в спиралевидный проводник крови. В результате стенка артериолы

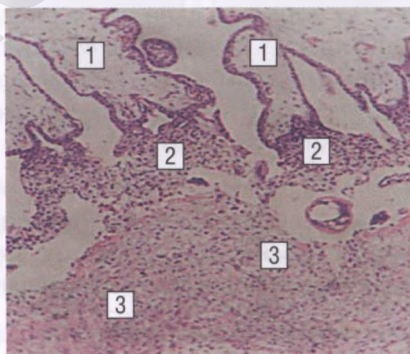


Рис. 2-5. Седьмая неделя гестации: 1 — якорные ворсины; 2 — пролиферат цитотрофобласта; 3 — *d. basalis*. Ув. $\times 35$. Окраска гематоксилином и эозином.

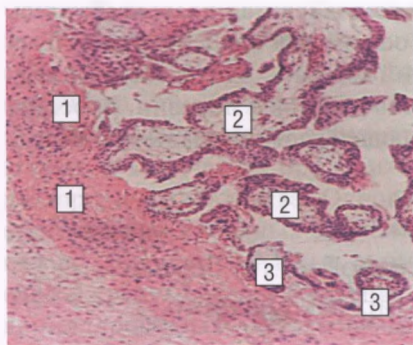


Рис. 2-6. Восьмая неделя гестации: 1 — участок маточно-плацентарной области; 2 — якорные ворсины; 3 — широкий слой поверхностного фибриноида Рора.

Ув. $\times 35$. Окраска гематоксилином и эозином.

состоит из фибриноида — продукта взаимодействия интерстициального цитотрофобласта и фибрина материнской крови. К сожалению, при исследовании abortного материала нельзя охарактеризовать общее число сформировавшихся маточно-плацентарных артерий в составе *d. basalis*. Однако по частому выявлению маточно-плацентарных артерий в фрагментах *d. basalis* можно с уверенностью судить о наличии стабильного маточно-плацентарного кровотока в течение 6–7-й недели гестации и проникновении достаточного объёма материнской артериальной крови в межворсинчатое пространство плаценты.

На 8-й неделе в микропрепаратах маточно-плацентарной области обнаруживают достаточное количество интерстициального цитотрофобласта, который инвазирует широкий слой поверхностного фибриноида Рора, проникает на большую глубину в *d. basalis*, где практически исчезают эндометриальные железы. Оставшиеся редкие железы представлены атрофичным эпителием, в их просветах сохраняется лишь небольшое количество секрета.

Главным морфологическим событием данного срока гестации становится прекращение пролиферации ворсинчатого цитотрофобласта в основаниях якорных ворсин, что лишает источника новые инвазивные формы цитотрофобласта (рис. 2-6).

Фактически это означает завершение первой волны инвазии цитотрофобласта. Другое подтверждение ослабления активности интерстициального цитотрофобласта — обнаружение в проксимальном отделе *d. basalis* на границе с прилежащим миометрием единичных многоядерных гигантских клеток. Они образуются путём слияния отдельных клеток интерстициального цитотрофобласта в многоклеточные формы, окружённые общей краевой плазмалеммой.

Появление многоядерных гигантских клеток — морфологическое свидетельство завершения инвазии цитотрофобласта, т.е. тупика или остановки продвижения этих клеток вглубь эндометрия.

Максимальное количество многоядерных гигантских клеток выявляют на 9-й неделе, когда среди высокодифференцированных децидуальных клеток обнаруживают скопления двух- и многоядерных форм цитотрофобласта (рис. 2-7).

К 9–10-й неделе маточно-плацентарные артерии, обнаруживаемые в пределах *d. basalis*, достигают максимальной площади просвета (рис. 2-8). В конце I триместра их просветы в 2–3 раза больше по сравнению с таковыми на 7-й неделе. Стенки маточно-плацентарных артерий подвергаются полной гестационной перестройке и представлены только розоватым фибриноидом и единичными сохранившимися эндотелиальными клетками. Иными словами, по максимальному просвету и полному замещению существовавших ранее эластомышечных элементов массами фибриноида **маточно-плацентарные артерии структурно приспособлены для значительного и постоянного притока артериальной материнской крови в межворсинчатое пространство плаценты.**

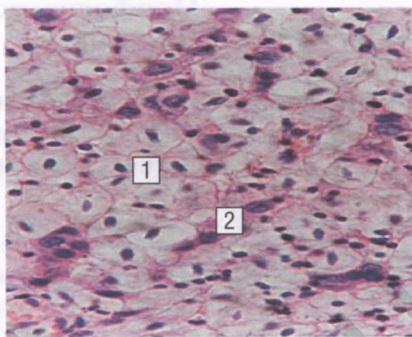


Рис. 2-7. Девятая неделя гестации: 1 — скопление многоядерных гигантских клеток; 2 — высокодифференцированные децидуальные клетки в глубоких отделах *d. basalis*. Ув. $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином.

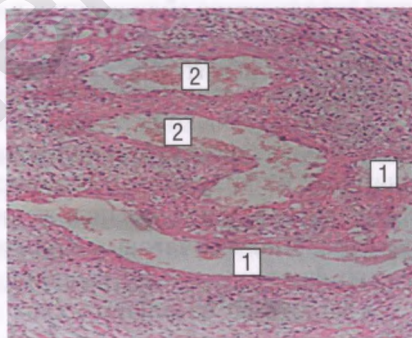


Рис. 2-8. Десятая неделя гестации: 1 — полная гестационная перестройка маточно-плацентарной артериолы как результат первой волны инвазии цитотрофобласта: максимальное расширение просвета; 2 — полное замещение стенки фибриноидом. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином.

Морфологическая верификация париетального и базального эндометрита

При проведении искусственных абортов у якобы здоровых женщин в 25% соскобов из полости матки выявляется однотипная картина **воспалительного поражения децидуальной оболочки матки.**

Так, в её париетальной части обнаруживают выраженную декомплексацию маточного эпителия, лишённого непрерывной щёточной каймы, а составляющие его эпителиоциты теряют тесные связи друг с другом и базальным слоем. Подобные повреждения маточного эпителия нарушают функцию покровной ткани, отделяющей внутреннюю среду матки от эндометрия, что способствует восходящему инфицированию децидуальной оболочки.

В микропрепаратах преобладает воспалительная инфильтрация субэпителиального пространства или самого поверхностного слоя париетального эндометрия, где обнаруживают сегментоядерные лейкоциты, эозинофилы и плазматические клетки среди скоплений местных лимфоцитов. Иногда наблюдают преимущественное поражение устьев эндометриальных желёз. Воспалительная инфильтрация локализуется вблизи устья и продолжается далее по ходу ветвления железы. В этих случаях воспалительные клетки инфильтрируют слой эпителиоцитов и проникают в состав секрета, т.е. в просвет железы.

В глубоких фрагментах париетального эндометрия обнаруживают очаговые инфильтраты. Они состоят преимущественно из местных лимфоцитов, чаще расположенных вокруг желёз и кровеносных сосудов. Иногда очаговые инфильтраты имеют вид мелких «лимфоидных фолликулов». Их выявляют во всех отделах функционального слоя вплоть до базального слоя эндометрия. Кроме того, в строме эндометрия обнаруживают участки фиброза стромы (маркёры хронического воспаления), а также склеротические изменения сечений спиральных артерий.

Относительно влияния воспалительных поражений на темпы децидуализации стромальных клеток париетального эндометрия следует подчеркнуть, что **в зоне воспалительных очагов децидуальная трансформация задерживается и как бы «останавливается»** на этапе рыхло расположенных децидуальных клеток промежуточного типа в субэпителиальной зоне и вокруг спиральных артерий.

Таким образом, в соскобах из полости матки, полученных во время медицинского аборта у соматически здоровых женщин, диагностируется очаговый хронический эндометрит, преимущественно восходящего пути инфицирования через изменённый маточный эпителий или устья маточных желёз. По морфологическим критериям эндометрит соответствует длительному (догравидарному) персистенции инфекционных агентов. Аутоиммунные изменения в данном случае служат источником постоянного антигенного раздражения и усиливают эти эффекты во время беременности. Однако небольшой суммарный объём воспалительных изменений в париетальном эндометрии существенно не отражается на активности железистого аппарата матки в целом.

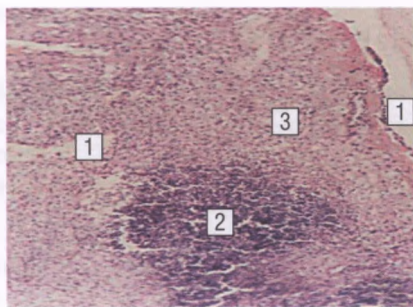


Рис. 2-9. Седьмая неделя гестации — базальный децидуит: 1 — слой фибриноида Рора; 2 — маточно-плацентарная область; 3 — воспалительный микроабсцесс в зоне высокодифференцированных децидуальных клеток. Ув. $\times 35$. Окраска гематоксилином и эозином.

В маточно-плацентарной области обнаруживаются более выраженные воспалительные изменения по сравнению с париетальной оболочкой. Кроме похожей очаговой, преимущественно лимфоцитарной инфильтрации под слоем фибриноида Рора, в зоне расположения высокодифференцированных децидуальных клеток постоянно выявляют микроабсцессы, состоящие из лимфоцитов со значительным накоплением там большого числа сегментоядерных лейкоцитов, эозинофилов и изредка встречающихся плазматических клеток (рис. 2-9).

В микроабсцессах доминирует полная деструкция децидуальных клеток с кариорексисом и кариолизисом. Детали этого деструктивного процесса с участием децидуальных клеток лучше прослеживаются по периферии микроабсцесса (рис. 2-10). Здесь видно, как сегментоядерные лейкоциты и эозинофилы проникают в промежутки между децидуальными клетками эпителиоидного типа, окружают их, вызывая выраженную дистрофию их светлой цитоплазмы, вплоть до кариорексиса и кариолизиса, т.е. гибели децидуальных клеток. Воспалительная инфильтрация распространяется и в направлении эндометриальных

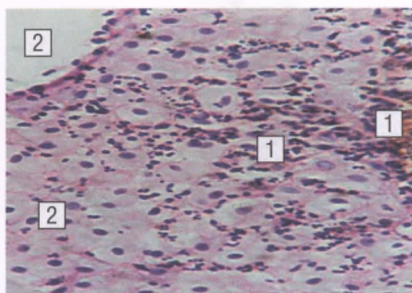


Рис. 2-10. Девятая неделя гестации — базальный децидуит: 1 — распространение сегментоядерных лейкоцитов и эозинофилов с красноватой цитоплазмой в зону высокодифференцированных децидуальных клеток и их гибель; 2 — инфильтрация эпителиального пласта железы.
Ув. $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином.

желез, проникая внутрь эпителиального пласта и подвергая его деструкции.

Таким образом, при выявлении хронического персистирующего течения эндометрита в париетальном эндометрии постоянно обнаруживают воспалительные микроабсцессы в составе маточно-плацентарной области. Однако вопрос, как оценивать данные изменения, остаётся дискуссионным — неясно, следует ли их считать проявлением обострения хронического базального эндометрита или же результатом особых иммунных взаимоотношений в пограничной зоне, в области контакта плацентарной (эмбриональной) и материнской ткани.

Морфологические особенности хориального/плацентарного ложа матки при ранних осложнениях беременности

В условиях неблагоприятной демографической ситуации, когда количество женщин, способных родить ребёнка, каждые 5 лет снижается на 20%, особенно актуально стоит вопрос о сохранении и физиологическом развитии беременности у супружеских пар, желающих иметь детей.

По данным МЗСР РФ (2007), ежегодно в стране почти каждая пятая желанная беременность завершается самопроизвольным абортom. Потерянные беременности составляют 15–20% всех желанных беременностей (Сидельникова В.М., 2008), причём 75–80% выкидышей приходится на сроки гестации до 12 нед, причём тенденции к снижению числа выкидышей нет. В то же время неразвивающаяся

беременность составляет 45–88,6% всех случаев ранних самопроизвольных выкидышей.

По данным В.И. Димитровой (2006), примерно у 25% женщин беременность в I и/или начале II триместров осложняется кровотечением; более чем у половины таких женщин беременность заканчивается самопроизвольным выкидышем либо кровотечение связано с эктопической беременностью.

Прерывание беременности на первых неделях зачастую происходит незаметно, до того как женщина осознает себя беременной. Считают, что **данные потери обусловлены главным образом хромосомными аномалиями или пороками развития, в 60% случаев вызванными патологией бластогенеза** (Милованов А.П., 1999). К blastopatii относят нарушения гаметогенеза, а также все патологические процессы в свободной или фиксированной blastocyste и при имплантации её через маточный эпителий в эндометрий, т.е. в течение первых 12–15 сут после оплодотворения. Гаметопатии представлены обширным кругом патологических состояний, возникающих в результате мутаций в половых клетках родителей ребёнка (спорадических либо унаследованных), а также вследствие повреждения гамет во время закладки, формирования и созревания половых клеток.

Мы с этим не вполне согласны, поскольку **зачастую не учитываются морфофункциональные нарушения в эндометрии** (о причинах сказано ранее, в основном эти нарушения возникают из-за завершения первой беременности абортom) и, как следствие, неполноценная децидуализация.

В МКБ-10 введён специальный раздел «Беременность с abortивным исходом», куда выделены внематочная (эктопическая) беременность, в том числе абдоминальная, трубная, яичниковая, шеечная, в роге матки, интралигаментарная, стеночная и неуточнённая, а также все формы пузырьного заноса и другие аномальные продукты зачатия, такие как погибшее плодное яйцо, несостоявшийся выкидыш и неуточнённый аномальный продукт зачатия.

Трудности гестационной идентификации самопроизвольных выкидышей сопряжены с тем, что самые ранние из них происходят в первые недели беременности и протекают под видом дисменореи (субклинические abortы), другие даже после гибели эмбриона эли-



минируются позднее, на 13–14-й неделе. **Принято выделять blastopatii с гибелью зародыша** (в первые 5 нед после оплодотворения), **спонтанные аборты** (6–10 нед, относят ранние эмбриопатии и замершую беременность) и **поздние выкидыши** (после 12 нед).

В нашей клинике используется классификация blastopatii В.П. Кулаженко (1991), дополненная А.П. Миловановым (1999).

1. Blastopatii, приведшие к ранней элиминации зародыша (в первые недели беременности).
 - Аномалии развития blastocисты, амниотической полости и желточного мешка.
 - Пустой зародышевый мешок вследствие аплазии или резорбции эмбриобласта (без амниона, амниотической ножки и желточного мешка).
 - Гипоплазия амниотической полости с частичным или полным внеамниальным расположением эмбриона в целоме.
 - Аплазия, гипоплазия или кальцификация желточного мешка.
 - Двойниковые пороки: торакопаги, ишиопаги и т.д.
 - Неуточнённые ранние blastopatii: аномальная blastocиста, полная топографическая инверсия эмбриобласта.
2. Blastopatii, повлекшие тяжёлые нарушения у эмбриона и плода в первые месяцы беременности.
 - Патология имплантации blastocисты — эктопическое развитие беременности вне матки (яичниковая, трубная и внутрибрюшная).
 - Внутриматочные эктопии: имплантация blastocисты в роге матки, у внутреннего зева цервикального канала — низкое прикрепление и предлежание плаценты, в цервикальном канале — шеечная беременность.
3. Blastopatii с отсроченным клиническим эффектом.
 - Нарушения глубины имплантации — поверхностная имплантация — гипоплазия и нарушения формы плаценты.
 - Глубокая имплантация: *placenta circumvallata, fenestrata, marginata, membranacea, accreta*, приращение плаценты.
 - Боковая и краевая ориентация — оболочечное или краевое прикрепление пуповины.
 - Blastopatii при искусственном оплодотворении.

Пустые зародышевые мешки представляют собой раннюю разновидность аномального продукта зачатия и не содержат в хориальной

или амниотической полости зародыша или его остатков. Такие мешки составляют 33,2% всех случаев спонтанных абортов в течение I триместра. Среди пустых зародышевых мешков выделяют:

- мешки без амниотической оболочки, пуповины и желточного мешка (чаще элиминируются до 4-й недели);
- мешки с резко гипоплазированной одной или двумя сообщающимися амниотическими полостями и с наличием желточного мешка (элиминируются до 5–6 нед гестации);
- мешки с амниотической оболочкой, пуповиной и желточным мешком (обнаруживают их до 12 нед).

Важно, что в 70–74% пустых зародышевых мешков диагностируется грубая патология хромосом, в частности аутосомные трисомии, тетраплоидии, триплоидии, моносомии.

Зародышевые мешки с гипоплазией эмбриобласта составляют 19–25% всех спонтанных абортов в I триместре. Аномальные зародыши различны по внешней форме: цилиндрические, узловатые, гипоплазированные и аморфные (состояние обусловлено как первичными нарушениями морфогенеза, так и вторичными аутолитическими изменениями вследствие длительного нахождения мешка в полости матки). С помощью гистологического исследования можно обнаруживать гипоплазию амниотической полости, внеамниальное расположение зародыша, аплазию аллантаоисной ножки и пороки развития внутренних органов. До 4–5 нед гестации чаще повреждается закладка нервной системы, на 5–6-й неделе — сосудистая система эмбриона, что приводит к вторичному отёку зачатка нервной системы и деформации головы. На 7-й неделе наименее стойкой оказывается сосудистая система, а более устойчивой — закладка скелета.

Кальцификация желточного мешка — редкая эхографическая находка при задержке развития эмбриона. Предполагают, что обызвествление желточного мешка может быть следствием дистрофических изменений у зародыша либо нарушением метаболизма кальций-связывающей ферментной системы.

К патологии blastogenesis, проявляющейся на более поздних этапах, относят атипичную имплантацию бластоцисты с расположением развивающейся плаценты вне матки или в нижнем (либо шеечном) сегменте. Такая локализация плаценты до определённого момента обеспечивает развитие эмбриона и даже плода. Внутриматочные эктопии плаценты обнаруживают в тех случаях, когда импланта-



ция бластоцисты по непонятным причинам происходит в нижнем сегменте матки или над внутренним зевом, а также изредка в цервикальном канале (шеечная беременность).

Среди бластопатий выделяют разновидности с отсроченным эффектом, которые протекают без серьёзной угрозы для развития эмбриона и плода; они зависят от глубины имплантации бластоцисты и нарушений ориентации в ней эмбриобласта.

Поверхностная имплантация возникает тогда, когда бластоциста остаётся в субэпителиальном слое эндометрия и зародышевый мешок возвышается над поверхностью маточного эпителия на $2/3$ своих размеров. Такая позиция зародыша встречается в 0,7% случаев спонтанных аборт, как правило, на 4–6-й неделе гестации. Плацентарные ворсины возвышающейся части мешка быстрее атрофируются либо отсутствуют. В целоме зародышевого мешка нередко отсутствуют зародыш, амнион и луповина. Вероятно, поверхностная локализация бластоцисты связана с недостаточной инвазией синцитио- и цитотрофобласта, поскольку эти процессы определяют глубину nidации зародыша в эндометрий матки. Исходом поверхностной имплантации могут быть элиминация зародыша в первые недели либо продолжение беременности, но с ограниченными ростовыми возможностями плаценты в виде её гипоплазии и нарушенной формы, малой толщины и большой площади.

Глубокая имплантация бластоцисты встречается в 0,5–1% спонтанных абортов в I триместре и приводит к формированию атипичных по внешнему виду плацент, в частности *placenta membranacea, fenestrata*. Они не имеют серьёзного танатогенетического значения, но являются косвенным признаком ранних антенатальных повреждений. К более грозной форме глубокой имплантации относят приращение плаценты, когда дистальные концы ворсин проникают вглубь эндометрия до мышечного слоя матки. Такое расположение мало влияет на развитие эмбриона и плода, но может быть причиной опасных осложнений в последовом периоде.

Внематочная беременность (см. также главу IV). Наиболее часто бластоциста имплантируется в ампуле маточной трубы, реже — в перешейке маточной трубы и только при выраженных спайках — в области воронки. К разрыву трубы приводит инвазивный рост цитотрофобласта из оснований якорных ворсин через все оболочки трубы. На основании клинико-морфологического анализа

материала трубной беременности выделяют следующие варианты (Глуховец Б.И., 1984).

- I вариант — на фоне поствоспалительных спаек эндосальпинкса прогрессирующая беременность заканчивается разрывом трубы с тяжёлыми геморрагическими осложнениями, вплоть до шока (1/3 всех случаев).
- II вариант — сочетание спасечной патологии маточных труб и гипофункции жёлтого тела, подтверждённой незавершённой перестройкой трубного эпителия; беременность завершается неполным трубным абортom (1/3 случаев).
- III вариант — гипоплазия жёлтого тела, связанная с недоразвитием ворсин и снижением инвазивной способности цитотрофобласта; беременность завершается трубным абортom с некрозом подлежащих тканей и вторичным разрывом трубы (1/4 случаев).
- IV вариант — на фоне нормального функционирования жёлтого тела и неизменённой маточной трубы зародышевый мешок фиксируется в перешеечном отделе, цитотрофобласт инвазирует всю толщу стенки трубы и вызывает массивное кровотечение (около 10% случаев).

Нарушения ориентации эмбриобласта наступают в том случае, если он оказывается вне нижнего полюса бластоцисты, который соприкасается с эндометрием. Механизмы строгой ориентации эмбриобласта неизвестны. В ряде случаев в погружающейся бластоцисте отмечают краевую или боковую проекцию зародышевого диска по отношению к эндометрию. При боковой проекции эмбриобласта возникает оболочечное или краевое прикрепление пуповины, которое встречается в 4,9% спонтанных абортов в I триместре и в 25% случаев сочетается с аномалиями эмбриона или плода.

Бластопатии в широком смысле представляют собой самые ранние нарушения функциональной системы «мать—плацента—зародыш», когда её составляющие только начинают образовывать единый комплекс. Именно в этот период регистрируется максимальное количество погибших зародышей (до 50—60% всех беременностей).

Верификация бластопатий важна для тщательной подготовки женщины к следующей беременности, а также для особенно внимательного наблюдения в течение I триместра, генетического обследования родителей, оценки вероятности экологических катастроф на определённой территории.

Повреждающие факторы приводят к многообразным нарушениям в развитии эмбриона, которые классифицируются следующим образом.

Классификация эмбриопатий и аномалий последа (Кулаженко В.П., 1991)

1. Пороки развития последа и начального гистогенеза зародыша (13–19-й дни гестации)	
А. Гипо- и аплазия аллантаоисной ножки. Б. Остановка развития плаценты на этапе мезенхимальных (вторичных) ворсин.	1. Аномалии осевого комплекса у зародыша. 2. Гипо- и аплазия хорды и нервной пластинки.
2. Пороки развития последа и начального органогенеза эмбриона (20–34-й дни гестации)	
В. Аномалии пуповины, в том числе аплазия одной пупочной артерии. Г. Укорочение пуповины и грыжа брюшной стенки. Д. Остановка развития плаценты на этапе эмбриональных (третичных) ворсин. Е. Амниотические тяжи и сращения. Ж. Недостаточность первой волны инвазии цитотрофобласта.	3. Панорганодисплазии с аномалиями внешней формы эмбриона 9–12-й и 13–15-й постсомитных стадий. 4. Неучтённые аномалии при ранних выкидышах.
3. Патология последа и позднего органогенеза эмбриона (35–70-й дни гестации)	
И. Ложный пузырный занос с незначительной пролиферацией синцитиотрофобласта и аномальным кариотипом.	5. Врождённые кистозные шейные лимфангиомы. 6. Одиночные и множественные пороки развития органов и систем.
К. Истинный (полный) пузырный занос с пролиферацией синцитио- и трофобласта и нормальным кариотипом. Л. Ранний олигогидроамнион, включая узловатый амнион. М. Ранний полигидрамнион. Н. Кисты пуповины и персистирующего желточного протока, экстрамембранная беременность.	7. Неразвивающаяся беременность.

Вариант мезенхимальных ворсин — самая ранняя форма незрелости плаценты, возникающая вследствие неизученных антенатальных

повреждений в стадии вторичных, или мезенхимальных, ворсин (с 13-го до 19–20-го дня после оплодотворения). Обычно этот вариант встречается вокруг пустых или вздутых зародышевых мешков с гипоплазированным эмбриобластом. Гистологический признак мезенхимальных ворсин — мезенхимальная строма и матрикс с выраженной дистрофией; чаще всего данный вариант диагностируется при ранних повторяющихся выкидышах.

Вариант эмбриональных ворсин определяется в тех случаях, когда в срезах доминируют крупные многолопастные ворсины. В эмбриональноподобных ворсинах капилляры не формируют артериол и венул, клетки Кашенко–Гофбауэра чаще всего демонстрируют состояние дистрофии. При антенатальном повреждении в промежутке от 21–22-го дня до 7–8 нед формируется ранняя патологическая незрелость с персистенцией ворсин эмбрионального типа. При их диффузном распространении беременность заканчивается выкидышем в конце I триместра или начале II триместра. 50–60% эмбриональных ворсин в составе плаценты встречается при поздних абортках, при ранних токсикозах, изосерологической несовместимости крови матери и плода, при нарушениях обмена (сахарный диабет у матери), некоторых инфекциях (краснуха, сифилис, токсоплазмоз).

Аномалии пуповины. Длина пуповины — переменный показатель, который последовательно увеличивается по мере развития беременности. Более быстрый рост длины пуповины отмечается в интервале 20–27 нед, в последний месяц беременности прирост этого показателя замедляется. Длина пуповины составляет 50–60 см, диаметр — 1–1,5 см. В перинатальной патологии существенное значение имеют аномалии длины пуповины, среди которых встречаются как короткая пуповина, так и чрезмерное её увеличение.

Короткой считают пуповину длиной менее 30 см, поскольку такая длина не обеспечивает физиологическое течение родов. Короткая пуповина известна как редкий синдром уменьшения длины канатика до 8 см в сочетании с недоразвитием передней брюшной стенки и внутренних органов (эвентрация, или пупочно-фетальная дисплазия). Вторично нарушается развитие позвоночника, конечностей, лёгких, сердца, мочеполовой системы плода.

Несмотря на установленное время повреждения эмбриона (3-я неделя), причины гипоплазии пуповины неизвестны. Плоды погибают на 15–25-й неделе беременности. Укорочение пупочных канатиков от 10 до 20 см в 60% случаев сопровождается преждевременными



родами, в 36% — мертворождением; при длине пуповины 25–35 см таких осложнений меньше — 32 и 14% соответственно. Чрезмерное удлинение пуповины (более 62 см) может вызвать пролапс пуповины, обвитие частей тела плода.

Недостаточность первой волны инвазии цитотрофобласта. Как описано выше, первая волна инвазии вневорсинчатого и интерстициального цитотрофобластов достигает максимума к 5–6-й неделе гестации и постепенно уменьшается к концу I триместра. В результате неполной или слабой инвазии цитотрофобласта наступает отсрочка начала маточно-плацентарного кровообращения, т.е. сохранение эласто-мышечного каркаса эндометриальных сегментов спиральных артерий в той или иной степени лимитирует объём притекающей материнской крови. Чаще всего образуются зоны некроза в *d. basalis* вплоть до полного отторжения ранней плаценты и гибели эмбриона. Морфологический субстрат ранних спонтанных выкидышей — недостаточность первой волны инвазии цитотрофобласта. Снижение инвазивной активности цитотрофобласта в составе клеточных колонн, трофобластического щита часто сочетается с хромосомными аномалиями, что, по всей видимости, является следствием сбоя генетической программы развития эмбриона и/или нарушения процессов программированной клеточной гибели вследствие спонтанного или индуцированного внешнего тератогенного влияния (Новиков В.С., 1996).

В плацентарном ложе матки при начавшемся выкидыше обнаруживают снижение активности интерстициального цитотрофобласта, практически отсутствует первая волна инвазии, часто выявляют тромбозы сосудов эндометрия (рис. 2-11А). Присутствуют ворсины только мезенхимального типа, во многих из них отмечают сетчатую или микрогранулёзную трансформацию стромы. Эпителий двуслойный, но цитотрофобласт истончён, а в синцитиотрофобласте слабо выражена щётчатая кайма (рис. 2-11Б).

Неразвивающаяся беременность. Исследования плацентарного ложа матки при неразвивающейся беременности позволили разделить полученные данные на следующие этиопатогенетические варианты: гормональные, воспалительные и аутоиммунные.

При гормональных нарушениях выделяют несколько патологических механизмов, приводящих к замиранию беременности. Во-первых, морфологически чётко прослеживаются структурная неполноценность железистого аппарата матки (прогестиновая фаза цикла)

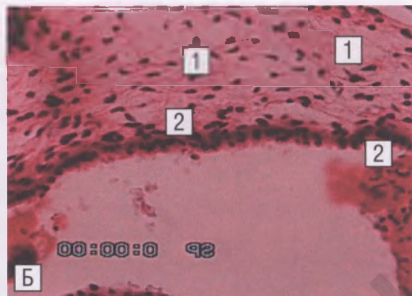
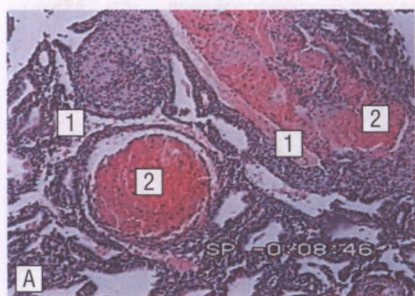


Рис. 2-11. Плацентарное ложе матки при начавшемся выкидыше: А — отсутствие первой волны инвазии (1), тромбоз сосудов эндометрия (2); Б — истончение цитотрофобласта (1), слабо выраженная щётчатая кайма (2).
Ув. $\times 250$. Окраска гематоксилином и эозином.

и неадекватно слабая децидуализация как в париетальном эндометрии, так и в зоне маточно-плацентарного контакта, к чему, по всей видимости, приводит недостаточная функция жёлтого тела яичника (рис. 2-12). Во-вторых, дефицит прогестерона приводит к неполноценности первой волны инвазии цитотрофобласта, которая не вызывает адекватного вскрытия просвета спиральных артерий и не обеспечивает полноценный приток материнской крови в межворсинчатое пространство ранней плаценты. Подтверждением данного патогенетического механизма служат как малое число инвазирующего цитотрофобласта, так и выраженные вторичные изменения ворсин, которые находятся в условиях недостатка омывающей их материнской крови, т.е. местной гипоксии (рис. 2-13).

Данные наблюдения при неразвивающейся беременности демонстрируют, сколь велико значение для развития эмбриона полноценной перестройки эндометрия в лютеиновую фазу менструального цикла и в первые недели гестации.

Следующий этиопатогенетический вариант неразвивающейся беременности — воспаление. В соскобе из полости матки обнаруживают иную по сравнению с другими случаями комбинацию патогенетических механизмов, приведших к раннему прерыванию беременности. Так, при наличии адекватной децидуализации париетального и базального эндометрия, а также инвазии цитотрофобласта на первый план выходят воспалительные изменения по типу микроабсцессов в маточно-плацентарной области (рис. 2-14). Занимая

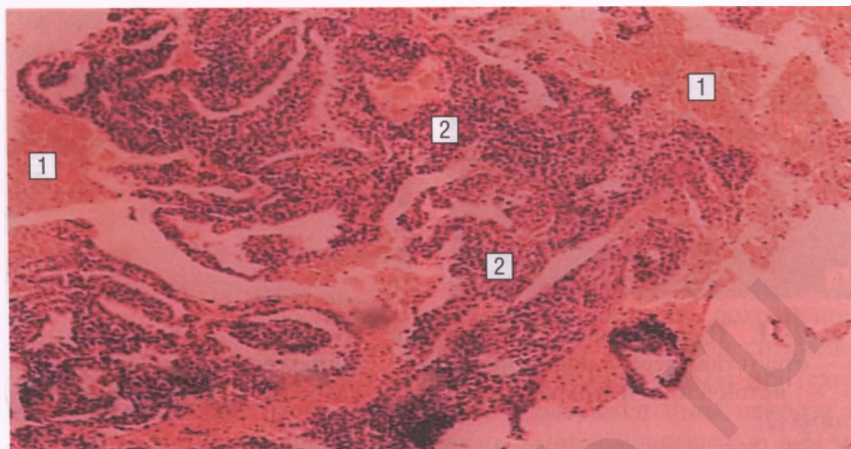


Рис. 2-12. Слабая децидуализация в париетальной эндометрии (1); лимфоцитарная инфильтрация (2).

Ув. $\times 250$. Окраска гематоксилином и эозином.

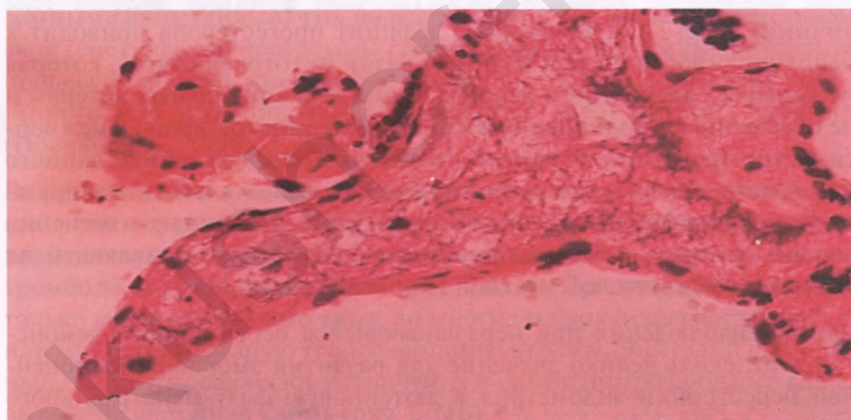


Рис. 2-13. Дистрофия ворсин.

Ув. $\times 250$. Окраска гематоксилином и эозином.

значительные участки *d. basalis*, микроабсцессы сопровождаются некрозом децидуальных клеток в центрах абсцессов и в области воспалительного валика, что приводит к фактическому выключению этого важного структурного компонента в зоне анатомического контакта ворсин ранней плаценты и материнской ткани эндомет-

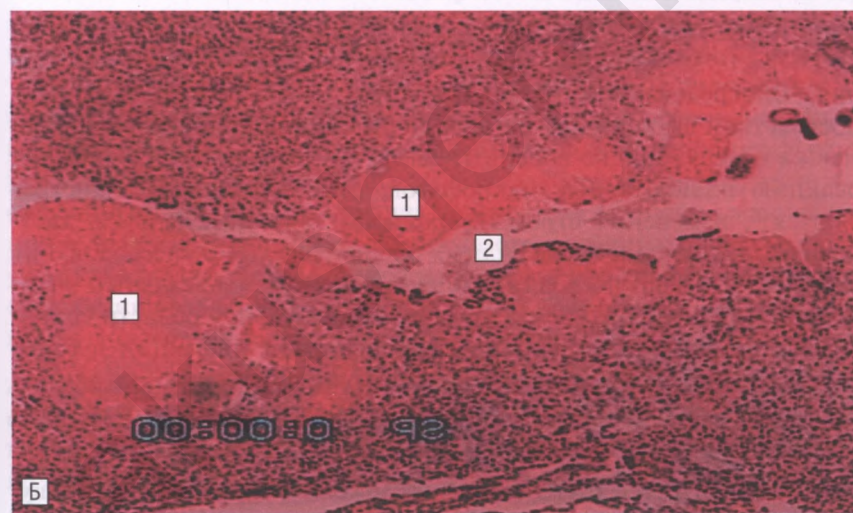
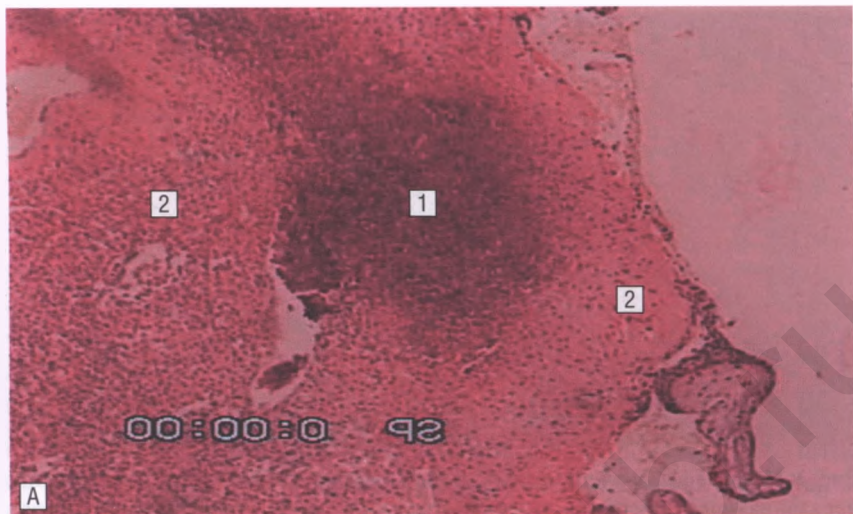


Рис. 2-14. Морфологические особенности плацентарного ложа матки при неразвивающейся беременности: А — множественные микроабсцессы (1), воспалительный валик среди децидуальных клеток (2); Б — множественные микроабсцессы (1) под слоем фибриноида Рора (2). Ув. $\times 250$. Окраска гематоксилином и эозином.

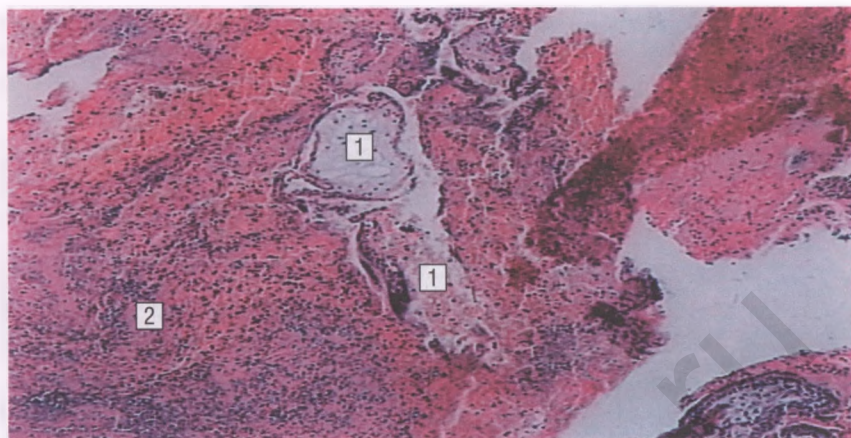


Рис. 2-15. Морфологические особенности плацентарного ложа матки при неразвивающейся беременности: 1 — тромбоз сосудов париетального эндометрия; 2 — лейкоцитарная инфильтрация. Ув. $\times 250$. Окраска гематоксилином и эозином.

рия. Опосредованному патологическому воздействию (вероятно, посредством выброса цитокинов) подвергаются стенка хориального мешка и окружающие ворсины. Здесь, в частности, обнаруживают реакцию плацентарных макрофагов, отмечают тяжёлые дистрофические изменения стромы ворсин по типу минеральной дистрофии (накопление пылевидных кальцификатов). Исследования Е.Л. Давтян (2006) показали, что базальный и париетальный эндометрит с абсцедированием в маточно-плацентарной области сопровождается активацией вирусно-бактериальной инфекции в 62,6% наблюдений. Таким образом, у ряда пациенток именно данные патологические изменения играют решающую роль в патогенезе неразвивающейся беременности.

На XVIII конгрессе FIGO было предложено считать **неразвивающуюся беременность сочетанной с хроническим эндометритом практически в 100% случаев**, независимо от основной причины прерывания беременности. Ещё до этого в кандидатской диссертации и ряде публикаций В.И. Димитровой (2006) было показано, что сочетание эндометрита и неразвивающейся беременности отмечалось в 96% наблюдений. **В связи с этим необходимо в корне изменить тактику опорожнения матки от остатков плодного яйца.**

Последний этиопатогенетический вариант неразвивающейся беременности — аутоиммунные заболевания. При антифосфолипидном синдроме (АФС) патоморфология соскоба из полости матки свидетельствует о наличии комбинированной причины раннего невынашивания беременности. Местные нарушения гемостаза в париетальном эндометрии и *d. basalis* подтверждаются расслаивающими кровоизлияниями и тромбозом вплоть до образования ретроплацентарной гематомы (рис. 2-15). Однако наиболее важно выявление гистологических признаков париетального и базального децидуита (эндометрита), который усугубляет представленные выше реологические нарушения. В то же время следует помнить о том, что и сам АФС, если он не детерминирован генетически, может быть следствием тех же воспалительных или сосудистых изменений в матке.

Остановка развития беременности в этом случае происходит несмотря на адекватную децидуализацию эндометрия и достаточную гестационную перестройку спиральных артерий в маточно-плацентарные.

Вместе с тем исследования О.Ф. Серовой и А.П. Милованова (2001) показывают, что характер морфологических изменений может соответствовать нескольким смешанным этиопатогенетическим вариантам неразвивающейся беременности: воспалительным, эндокринным, аутоиммунным. Это достаточно полно согласуется с данными нашего исследования, также позволяющего выделить дополнительный этиопатогенетический вариант неразвивающейся беременности — смешанный. Углублённый анализ полученных данных в сопоставлении с аналогичными исследованиями отечественных и зарубежных учёных на основе разработанной нами новой морфологической классификации позволяет существенно сузить круг причин, приводящих к неразвивающейся беременности.

Амниальные спайки, или тяжи Симонара (комплекс ADAM — amniotic deformities, adhesions, matilation), — редкий порок развития, заключающийся в наличии тяжей, соединяющих поверхность околоплодной полости и плода, разные точки плодных оболочек или несколько точек плода, что приводит к ампутации фаланг пальцев, реже — конечностей либо их частей. Тяжи состоят из соединительной ткани, не содержат сосудов, иногда частично покрыты амниальным эпителием.

Спайки иногда бывают частью больших врождённых аномалий, таких как анэнцефалия, эктопия сердца, дисплазия лёгких и мочевыводящих путей, но в ряде случаев отмечены лишь перетяжки фаланг пальцев. Амниотические тяжи встречаются 1–1,16 на



10 000 родов, преимущественно при спонтанных выкидышах до 20-й недели гестации.

Существуют следующие варианты патогенеза амниотических тяжей: ранний локальный разрыв амниона со смещением эмбриона или плода к оболочкам вследствие маловодия либо в результате кровоизлияния в околоплодный мешок с последующей организацией и образованием перетяжек.

Пузырный занос. Как и в любом другом органе, в плаценте выявляются опухоли. Среди них дифференцируют опухоли трофобластического происхождения. В соответствии с Международной классификацией онкологических болезней (1995) среди трофобластических новообразований выделяют пузырный занос.

Ложный пузырный занос. Пузырный занос макроскопически представлен множеством пузырьков различной величины, наполненных прозрачной жидкостью. Они полностью (полный занос) либо частично (частичный занос) замещают ткань плаценты. По сути, кистозная трансформация ворсинчатого дерева не является истинной опухолью, тем более что во многих случаях диагностируют триплоидную хромосомную аномалию. Гистологически разнокалиберные пузырьки представлены резко отёчными ворсинами мезенхимального типа, причём в самых крупных из них определяются кистозные полости. В морфологической картине пузырного заноса превалируют недостаточная дифференцировка и тяжёлые дистрофические изменения стромальных клеток вместе с гидropическими изменениями экстрацеллюлярного матрикса ворсин.

Дополнительные клинические признаки пузырного заноса:

- чрезмерно высокий уровень ХГ в сыворотке крови;
- сочетание с гипертиреозом матери;
- отсутствие после 12 нед беременности зародыша, эмбриона;
- картина «снежной бури» в полости матки, наличие текалютеиновых кист при УЗИ.

Истинный пузырный занос (инвазивный) отличается пенетрацией или деструктированием ворсинчатых структур за пределы *d. basalis* — в вены матки и таза, миометрий (Григорова Т.М., 1985). Гистологически это аномальные ворсины с преимущественной пролиферацией синцитиотрофобласта, но без активации ворсинчатого цитотрофобласта. Ворсины распространяются по венозным коллекторам (интраве-

нозная форма) либо проникают глубоко в миометрий, иногда до серозного покрова, обуславливая тем самым высокую вероятность перфорации матки.

Характерно отсутствие очагов некроза, кровоизлияний в зоне пенетрирующих ворсин, а также нормального инвазивного роста вневорсинчатого и интерстициального цитотрофобласта в маточно-плацентарные артерии. Морфологическая диагностика инвазивного пузырного заноса возможна лишь при макро- и микроскопическом изучении ампутированной матки. Инвазивный пузырный занос отражает ранние деструктирующие способности синцитиотрофобласта, избыточную его трансформацию в сторону свободных симпластов, а также повышенную активность продвижения интерстициального цитотрофобласта в глубь миометрия.

Ранний олигогидрамнион диагностируют в 18–20 нед, он обусловлен функциональной несостоятельностью плодных оболочек. Особенность ранней формы маловодия — частое её сочетание с пороками развития, среди которых встречаются, как правило, гипоплазия лёгких, агенезия или поликистоз почек, деформации конечностей или лица плода (признаки синдрома Поттер). Описаны также наблюдения сочетания маловодия с наследственной мезенхимальной дисплазией, что позволяет примерно обозначить период возникновения маловодия — 11–20-е сутки после оплодотворения, когда из амниотического пузырька и тяжа формируются пуповина и пространство вокруг зародыша. Характерна также комбинация с пороками последа. Исследования плодных оболочек и плаценты у женщин, беременность которых была прервана по медицинским показаниям по поводу пороков развития плода на фоне выраженного маловодия, позволили Е.Н. Кондратьевой (1999) предположить, что причиной нарушения эмбриогенеза выступают инфекционные агенты. Во всех случаях у беременных диагностировали вирусную инфекцию: цитомегаловирусную, инфекцию вирусом парагриппа А, герпетическую и т.д.

Узловатый амнион (*amnion nodosum*) — диффузные белесоватые узелки на плодной поверхности или редкие узелки на пуповине, впервые описанные В.М. Landing (1950). Преимущественное обнаружение узелков в области амниального эпителия как маркёров маловодия свидетельствует о ведущей роли этого участка в обмене околоплодной воды и солей. Диагностика начальных или локальных узелков амниона важна в плане диагностики рано возникающего маловодия,



а также для обнаружения у плода тяжёлых пороков лёгких или мочевыводящей системы. Послеродовая диагностика узелков амниона требует тщательного обследования новорождённого и включения его в группу риска по лёгочной и почечной патологии.

Ранний полигидрамнион. Данную форму многоводия выделяют не все исследователи по причине противоречивых сведений о сроках возникновения многоводия. Н.Г. Кошелева, М.А. Ярцева (1986) установили, что в 16–19 нед многоводие встречается в 1,5% случаев. Причина данной формы полигидрамниона — первичная гиперпродукция амниальным эпителием компонентов околоплодных вод. По данным Е.Н. Кондратьевой (1999), полигидрамнион в 13,7% случаев сочетается с пороками развития плода, среди которых наиболее часто встречаются пороки развития нервной трубки (анэнцефалия, гидроцефалия, спинно-мозговые грыжи) и пороки развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (атрезия пищевода, тонкой и толстой кишки, ануса).

При экстрамембранной беременности на первых неделях беременности не развиваются внеплацентарные оболочки, и плод частично или полностью оказывается в полости эндометрия. Патогенез неясен, однако в качестве причины предполагают ранний разрыв амниона и продолжительную амниорею. Агенезия *d. capsularis* — редкая аномалия, которой постоянно сопутствуют пороки развития плаценты и узловатый амнион (*amnion nodosum*), что свидетельствует о ранних нарушениях развития амниотического пузырька в сочетании с маловодием.

Резюме

На основании морфологического исследования хориона/плаценты и хориального/плацентарного ложа матки в ранние сроки беременности показано следующее.

- В течение I триместра беременности происходит гестационная **перестройка спиральных артерий в эндометрии**.
- На 8-й неделе завершается **первая волна инвазии цитотрофобласта** (прекращение пролиферации ворсинчатого цитотрофобласта в основаниях якорных ворсин, что лишает новые инвазивные формы цитотрофобласта источника инвазии).
- В 25% случаев в соскобах из полости матки у якобы здоровых женщин обнаруживают однотипную **картину воспалительного поражения децидуальной оболочки матки — очаговый хронический эндо-**

метрит; по морфологическим критериям выявленные изменения соответствуют длительному (догравидарному) персистированию инфекционных агентов, аутоиммунные изменения при котором становятся источником постоянного антигенного раздражения и усиливают эти эффекты во время беременности.

- Морфологическим субстратом ранних спонтанных выкидышей служит **недостаточность первой волны инвазии цитотрофобласта**.
- Все случаи неразвивающейся беременности **необходимо считать сочетанными с хроническим эндометритом**, независимо от основной причины завершения беременности, что должно привести к изменению тактики опорожнения матки от остатков плодного яйца в корне.

Литература

1. *Григорова Т.М.* Трофобластическая болезнь. — М.: Медицина, 1985. — 157 с.
2. *Димитрова В.И.* Оздоровление женщин после неразвивающейся беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 22 с.
3. *Давтян Е.Л.* Неразвивающаяся беременность I триместра: патогенез и профилактика: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 26 с.
4. *Кондратьева Е.Н.* Патогенез, диагностика и профилактика осложнённого течения беременности и родов при патологии околоплодной среды: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1999. — 36 с.
5. *Милованов А.П.* Патология системы «мать-плацента-плод». — М.: Медицина, 1999. — 447 с.
6. *Оразмурадов А.А.* Плацентарное ложе матки при анемии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
7. *Новиков В.С.* Программированная клеточная гибель: Под ред. В.С. Новикова. — СПб.: Наука, 1996. — 276 с.
8. *Радзинский В.Е., Кондратьева Е.Н., Милованов А.П.* Патология околоплодной среды. — Киев: Здоровье, 1993. — 55 с.
9. *Серова О.Ф., Милованов А.П.* Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование предгравидарной терапии женщин // Акуш. и гинек. — 2001. — №1. — С. 19–23.
10. *Сидельникова В.М.* Актуальные проблемы невынашивания беременности. — М.: Медицина, 2001.

ГЛАВА III

ВЛИЯНИЕ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ НА ЭМБРИОН И ПЛОД

Табакокурение

Курение табака — важный фактор риска перинатальной смертности. Подсчитано, что в случае отказа от курения всех женщин развитых стран перинатальная и младенческая смертность снизится на 10% (Claire-Chollat-Traguet, 1999).

Число курящих беременных не имеет тенденции к снижению. Практически во всех странах мира отмечен выраженный рост численности курящих женщин. Даже в США, где в последнее десятилетие XX века число курящих уменьшилось на четверть, курят не менее трети всех женщин в возрасте старше 15 лет. В «антитабачный» период с 1991 г. по 1997 г. число курящих старшеклассников возросло на 36,5%.

Распространённость курения среди взрослых составляет 28% для мужчин и 22,5% для женщин. Следует отметить, что 52–55% беременных курят, а 20–25% из них не бросают этой привычки на протяжении всей беременности (Литвинов Р.И., 2000). В то же время среди употреблявших наркотики беременных распространённость курения составляет 78% (Серов В.Н. и соавт., 2001). В Великобритании курят 43% беременных. В Польше число курящих женщин по отдельным регионам и возрастным группам достигает 45% (Arnold C.L. et al., 2001). А.М. Menezes et al. (2006) провели анонимный опрос 4452 подростков от 10 до 12 лет, проживающих в Бразилии, и показали, что 3,7% опрошенных как минимум пробовали курить в возрасте 10 лет и старше; практически половина из опрошенных курили ежедневно.

На основании представительного выборочного обследования населения России показано, что **в нашей стране курят двое из троих мужчин (63,2%) и каждая 10-я женщина (9,7%) старше 15 лет** (Чазова Л.В. и соавт., 1996; Шальнова С.А. и соавт., 1998). Распространённость курения среди женского населения г. Москвы наибольшая в возрастной группе 30–39 лет — 19% — и наименьшая в группе от 40 до 49 лет — 8%. При повторных исследованиях, проведённых в том же районе г. Москвы, показано, что число курящих в этих же возрастных груп-

пах не имеет тенденции к снижению. По результатам нашего исследования (2002), в г. Москве **38% девушек-подростков курят, причём средний возраст начала курения составляет $14,9 \pm 0,2$ лет**; доля активно курящих среди беременных достигает 23%, из них 70% находится в возрастной группе от 20 до 30 лет.

По данным В.Н. Серова и соавт. (2001), курение повышает перинатальную смертность на 27%. Установлена прямая зависимость данного показателя от количества выкуренных сигарет. Так, если беременная курит меньше пачки сигарет в день, перинатальная смертность повышается на 20%, а если больше пачки — на 35%.

Проведённое нами (Олферт В.В., 2004) анкетирование курящих женщин с угрозой невынашивания показало, что средний возраст начала курения у женщин с угрожающим выкидышем составил $17 \pm 2,3$ года (в то же время среди пациенток с начавшимся выкидышем он был достоверно ниже и составил $14,2 \pm 2,9$ года). Среди причин, побудивших начать курить, 80% опрошенных указали ответ «Просто так, за компанию», 13,3 % женщин — «Это модно» и лишь 6,6% — «Чтобы не казаться белой вороной». У подавляющего большинства пациенток (76,6%) курят совместно проживающие с ними члены семьи и/или муж. Отмечен и такой интересный факт: практически у каждой пятой (16,6%) курящей женщины в семье не курил ни один из родителей. Во время беременности отказались от курения 26,6% женщин, причём все беременные бросили курить только в конце II триместра или в III триместре.

Влияние никотина на беременность

Никотин — основной компонент табачного дыма, формирующий зависимость, — оказывает разностороннее действие на организм беременной, преимущественно влияя на нервную и сердечно-сосудистую системы (Naug K. et al., 1992). В малых дозах он стимулирует холинореактивные системы ретикулярной формации головного мозга и облегчает передачу импульсов с преганглионарных на постганглионарные аксоны. В больших дозах никотин возбуждает структуры промежуточного и переднего мозга. Курение стимулирует высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний.

Влияние на сердечно-сосудистую систему выражается в развитии на начальных этапах брадикардии вследствие раздражения блуждающего нерва. Её сменяют тахикардия, повышение артериального



давления, спазм периферических кожных сосудов и расширение коронарных сосудов в результате стимуляции симпатических ганглиев и выброса катехоламинов (Bemley B.R., 1984).

Как и никотин, окись углерода (СО) табачного дыма вызывает **вазоконстрикцию, повреждение эндотелия, ингибирует синтез простагландинов в сосудах плаценты, что приводит к её преждевременному старению и гиперкоагуляции крови, снижает кровоток в артериях пуповины**. Повышение частоты инфарктов плаценты и её отслойки — один из ярких частных примеров системной сосудистой токсичности табака. Функциональное состояние, зрелость и степень кальцификации плаценты находятся в прямой зависимости от количества выкуриваемых сигарет.

Табакокурение, по нашим данным (Борисенко Л.В., 2003), увеличивает количество осложнений беременности как у курящих, так и у бросивших курить: частоту ранних токсикозов беременных в 3 и 1,7 раза соответственно, гестозов в 1,4 раза, в том числе тяжёлых форм в 6 и 4,7 раза соответственно, угрозы прерывания беременности в I триместре в 2 и 1,8 раза, во II триместре — в 2,3 и 2 раза и в III триместре — в 3 и 2,3 раза соответственно.

Отягощённое течение беременности влечёт за собой и осложнённое течение родов. Так, достоверно увеличилась частота преждевременного излития околоплодных вод, аномалий родовой деятельности, причём у каждой третьей женщины развивалась упорная слабость родовых сил, послужившая показанием к кесареву сечению. Кроме того, нами отмечен рост таких осложнений беременности и родов, как предлежание плаценты — в 4,5 раза (9% против 2%), многоводие — в 1,6 раз (6,7% против 4,1%), маловодие — в 1,5 раза (10,2% против 7%) (Олферт В.В., 2004).

В результате изучения негативного влияния табакокурения и алкоголя на течение беременности сделан вывод, что **курение по сравнению с употреблением алкоголя в большей степени увеличивает не только частоту осложнений, но и усугубляет их тяжесть** (Сашенко А.И., 2007). Однако среди беременных, употребляющих алкоголь, антенатальную гибель плода отмечали достоверно чаще (6,25%). Сочетание табакокурения и алкоголя оказывает наиболее выраженное отрицательное влияние на течение беременности.

Среди курящих и употребляющих алкоголь беременных высока частота плацентарной недостаточности: 92,5 и 71,8% соответственно.

ЗРП как проявление суб- и декомпенсированных форм плацентарной недостаточности в статистически значимом большинстве диагностирована среди курящих (10%) по сравнению с беременными, употребляющими алкоголь (3,1%; одно наблюдение).

В высокоразвитых странах, таких как Канада, Франция, США, Великобритания, одна треть новорождённых с низким весом рождается от курящих матерей. Доказано, что риск существует даже при переходе на сигареты с небольшим содержанием смол и никотина (Шолль-Тражье П., 1994). В США установлено, что до 14% преждевременных родов происходят вследствие курения (Rieder A., Kunze M., 1992).

Влияние табакокурения на плод и новорождённого

Курение во время беременности способствует биоактивации проканцерогенов в тканях плода и плаценты и повышает **риск развития онкологических заболеваний у детей в ближайшие годы на 50–60%** (Simpson D., 2000). Важно ещё раз отметить не только хорошо известный вред никотина, но и самого дыма.

Курение может влиять на эмбриогенез за счёт гипоксии, что приводит к нарушениям метаболизма, гибели нервных клеток, неправильному развитию мозговых сосудов и структур мозга.

При курении действие на плод усугубляется за счёт поступления в кровь матери сильного респираторного яда — окиси углерода (СО). Образующийся в результате реакции СО с гемоглобином карбоксигемоглобин проникает через плаценту в кровь плода (концентрация в 2–3 раза выше по сравнению с материнской кровью), что приводит к выраженной гипоксии плода, которая подтверждается при мониторинге исследования его состояния.

Синдром внезапной смерти внешне здорового ребёнка, занимающий в структуре младенческой смертности одно из первых мест, **также связывают с курением женщины во время беременности**. Данный факт объясняют несовершенством развития нервной системы новорождённого в результате пассивного курения (Литвинова С.В., 2000). Снижение массы и роста новорождённых, изменение развития коронарных артерий у детей, увеличение частоты самопроизвольных абортов, мертворождений — вот далеко не полный перечень воздействия курения на систему «мать–плод» (Шахирзянов Г.З., 2000).



В серии наших исследований (Олферт В.В., 2004; Борисенко Л.В., 2003; Сашенко А.И., 2007) было показано, что наиболее низкую оценку по шкале Апгар имели дети, рождённые от курящих матерей, даже по сравнению с рождёнными от потребляющих алкоголь женщин, что подтверждает более значимое влияние табакокурения на плод.

Средние показатели массы тела и роста детей, родившихся от курящих матерей, **были достоверно выше по сравнению с некурящими** (средняя масса новорождённых $3730 \pm 335,1$ г). Более того каждый четвёртый ребёнок, рождённый матерью, бросившей курить во время беременности, весил более 4000 г (Борисенко Л.В., 2003). S.D. Leary et al. (2006) также показали, что курение матерью до и во время беременности сильно коррелирует с увеличением массы ребёнка при рождении, а также большей массой тела по сравнению со сверстниками вплоть до достижения им возраста 9,9 лет. Кроме того, авторы считают, что пассивное курение беременной начиная с ранних сроков гестации также является фактором риска рождения крупных плодов.

Пассивное курение детям особенно вредно. Доказано потенциальное влияние пассивного курения на генетические структуры потомства. При исследовании Т-лимфоцитов плода показано достоверное повышение уровня делеций в определённых генах, что повышает риск развития лейкозов у детей, рождённых пассивными курильщицами (Finette V.A. et al., 1998). Среди курящих отцов внутренние и внешние уродства у потомства встречаются значительно чаще, чем в общей популяции. Патологические изменения спермы увеличивают спектр генетических нарушений у потомства. Не исключено, что курение лежит в основе ряда дефектов развития, таких как расщепление твёрдого нёба, пороки сердечно-сосудистой системы, миеломенингоцеле и т.д.

В литературе приведены указания на возможность развития **никотиновой токсикомании** у грудных детей. Основные признаки — беспричинное беспокойство, отказ от груди. Эти явления проходят после вдыхания табачного дыма. Гипогалактия у матери обуславливливает недостаточную прибавку ребёнка в весе. К угнетению лактации приводят как отрицательное действие никотина на продукцию лактогенного гормона, так и слабая оральная моторика ребёнка. Некоторые исследователи полагают, что таким образом проявляется защитная реакция, предохраняющая организм ребёнка от попа-

дания токсических продуктов табака с молоком (Hendersen J. et al., 1996). Тем не менее такая теория представляется маловероятной в силу очень невыраженной элиминации токсических продуктов с молоком и молозивом.

Нашими исследованиями показано достоверное нарастание степени тяжести асфиксии младенцев, рождённых курящими матерями, по сравнению с детьми некурящих матерей. Течение раннего неонатального периода у детей курящих и бросивших курить матерей чаще осложняется нарушениями мозгового кровообращения I–II степени (в 2 и 3 раза соответственно).

Иммунные аспекты курения

Увеличение содержания Т-супрессоров у курящих предопределяет ухудшение иммунного надзора за ростом опухолевых клеток и развитием онкологических заболеваний. Наличие очагов хронической инфекции разной этиологии и локализации (также возникающих по причине иммуносупрессии) способствует вторичным иммунодефицитным состояниям и может быть одной из причин ЗРП и инфицирования плода.

Взаимоотношения развивающегося плода и организма матери очень сложны. Наличие у беременных острых и хронических очагов инфекции — всегда фактор риска для развития различных патологических состояний плода и новорождённого.

При исследовании пуповинной крови младенцев, рождённых курящими матерями, обнаружено повышенное содержание IgE. У таких детей риск появления различных атопических состояний увеличен в 4 раза. Исследование Na Hyung R. et al. (1996) показало, что у потомства курильщиков с 9-месячного возраста повышается содержание IgE в сыворотке крови (детей курящих и некурящих родителей наблюдали на протяжении 36 мес).

Иммунореактивность методом ELI-P-теста изучали у всех беременных на основании определения сывороточного уровня эмбриотропных аутоантител в 6–12 нед гестации. Среди курящих беременных большинство принадлежало к гиперреактивным (72,5%), причём более 50% женщин относились ко второй классификационной группе (умеренные отклонения). Среди беременных, употребляющих алкоголь, гиперреактивное состояние иммунной системы диагностировано у каждой третьей (34,3%), что достоверно реже по срав-



нению с курящими. Число беременных с гиперреактивным типом среди одновременно курящих и пьющих не снижалось (40,6%). В данной группе преобладали выраженные отклонения активности эмбриотропных аутоантител (четвёртая–пятая классификационные группы).

Курение свыше 15 сигарет в день и употребление алкоголя оказывает разнонаправленное влияние на состояние иммунной системы. У курящих преобладает гиперреактивное (72,5%) состояние иммунной системы, а среди употребляющих алкоголь беременных — гипореактивное (59,4%). При сочетанном влиянии на организм табакокурения и алкоголя в статистически значимом большинстве преобладает гипореактивное состояние иммунной системы (59,4%), количество гиперреактивных состояний составляет 40,6%.

Нарушение микроэлементного состава

Плод постоянно испытывает высокую потребность в минеральных веществах и микроэлементах. Влияние табакокурения на развитие плода и новорождённого отражают изменения микроэлементного состава (Хиба М., 1992). У детей, родившихся от курящих родителей, изменяется элементный состав волос. Отмечено снижение цинка и меди и увеличение токсичных элементов, таких как кадмий, марганец (Одинаева Н.Д. и соавт., 2002).

В случае накопления кальция, калия, свинца и снижении цинка в биосубстратах матери в периоде ранней адаптации у новорождённого возможно развитие надпочечниковой недостаточности. При оценке содержания некоторых макро- и микроэлементов в волосах женщины и обнаружении снижения меди, магния, цинка и накопления кальция и свинца частота развития анемии у ребёнка составляет 62% (Кислюк Г.И., 1991).

Кроме того, обнаружена прямая связь между содержанием свинца в фетоплацентарной системе и нарушениями репродуктивной функции: увеличивается частота выкидышей, преждевременных родов, рождения детей с низкими весо-ростовыми показателями. Такие дети чаще заболевают острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ) на первом месяце жизни, что подтверждает снижение гуморального иммунитета их матерей. Исследования нашей сотрудницы Л.В. Борисенко (2003) показали, что в волосах курящих и бросивших курить женщин, а также рождённых ими детей накапливаются токсические микроэлементы: мышьяк, кадмий, свинец,

стронций, хром. На основании обнаружения избытка кадмия и свинца при одновременном снижении концентрации фосфора в волосах новорождённых от курящих матерей можно выделить их в группу риска по развитию рахита.

Снижение уровня магния приводит к спонтанной активности матки, что увеличивает частоту невынашивания беременности.

Накопление магния, цинка, свинца и кадмия в волосах ребёнка вызывают с угнетением иммунной системы организма новорождённого; на этом фоне в первый месяц жизни возможно развитие гнойно-септических заболеваний (Скальный А.В., Кудрин А.В., 2000).

Курение и плацентарная недостаточность

Морфологические исследования показали, что у курящих женщин до беременности развивается циркуляторная гипоксия, что приводит к ангиопатии сосудов. В результате плацентарное ложе формируется в условиях гипоксии и ангиопатии спиральных артерий (Кадыров М.К., 1991).

Основную защиту от вредных факторов табакокурения во время беременности осуществляет плацента. Фетоплацентарная система — один из основных механизмов, ответственных за создание условий для нормального развития плода. Нарушение какого-либо из звеньев этой системы приводит к существенным отклонениям в состоянии плода и обуславливает развитие плацентарной недостаточности (Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., 2000). Плацентарная недостаточность угрожает жизни плода, сопровождается гипоксией и отставанием его развития. Она приводит к изменению компенсаторно-приспособительных реакций у плода в ante- и интранатальном периодах, срыву адаптационных механизмов у ребёнка в первые дни жизни, что увеличивает перинатальную заболеваемость и смертность.

Действие табачного дыма с ранних сроков беременности приводит к первичной плацентарной недостаточности на фоне ангиопатии сосудов матки. Достоверно чаще определяются нарушение строения плаценты, её расположения и прикрепления, дефекты васкуляризации в маточном и плодовом отделах.

Первичная плацентарная недостаточность приводит к симметричной форме ЗРП. Курение усугубляет эти процессы, поскольку формирование плаценты происходит на фоне хронической гипоксии и



сопровождается глубокими изменениями в сосудистой стенке, циркулирующей крови и маточно-плацентарном кровотоке (Шевелёва Г.А., 1987). К. Andersen, N. Herman (1984) с помощью радиоизотопного метода исследования показали наличие достоверного снижения кровотока в межворсинчатых пространствах плаценты у курящих беременных.

Курение относится к одной из причин, вызывающих ЗРП. Табачный дым и никотин приводят к изменениям в системе «мать—плацента—плод», т.е. хронической плацентарной недостаточности. Исследования нашей сотрудницы В.В. Олферт (2004) показали, что курение — один из факторов, формирующих неполноценное плацентарное ложе матки и усугубляющих развитие плацентарной недостаточности с ранних сроков гестации. Плацентарная недостаточность как результат табакокурения развивается на фоне длительного нарушения плацентарной перфузии, приводящего к выраженным морфологическим изменениям в плаценте, следствием которых становится ЗРП.

Данные о влиянии табакокурения на массу плода противоречивы. По данным М. Vsandizaga с соавт. (1987), у курящих женщин в 2,2 раза чаще рождаются дети массой менее 2500 г. В целом масса младенцев, родившихся от курящих матерей, на 150–350 г меньше массы детей, рождённых некурящими матерями. Исследования F. Majewski (1985) показали, что у беременных, выкуривающих более 10 сигарет в день, рождаются дети с массой в среднем на 327 г и ростом на 1,2 см меньше, чем у не курящих.

Тем не менее в проведённых нами исследованиях (Борисенко Л.В., 2003; Олферт В.В., 2004) доказано достоверное увеличение частоты ЗРП у курящих женщин (26,3%); масса детей с ЗРП колеблется от 2500 до 2900 г. В то же время отмечено, что масса каждого четвёртого новорождённого от матери, бросившей курить во время беременности, составляет более 4000 г. Именно эти новорождённые имели наименьшую оценку при рождении на первой и пятой минуте по шкале Апгар и больше всех нуждались в лечении в раннем неонатальном периоде (30% наблюдений по сравнению с 10% случаев у некурящих).

Дыхательная система играет важную роль во внутриутробном развитии плода. С определённого момента своего развития плод совершает дыхательные движения. Характер этих движений определяют получаемые плодом раздражители. Дыхательные движения выпол-

няют в фетогенезе особую функцию дыхательного присасывающего насоса, увеличивающего скорость движения крови в пупочной вене и тем самым укорачивающего продолжительность кругооборота проходящего через плаценту объёма крови (Кузнецов М.И., 2001). По данным F. Coodman et al. (1984), **курение во время беременности приводит к снижению двигательной активности плода**. Последнее связано с повышением концентрации никотина в плазме матери, а не с увеличением содержания карбоксигемоглобина (Manning F.A. et al., 1981, 1987). **В результате курения дыхательные движения плода подавляются**. По данным K. Koss et al. (1980), степень дыхательной активности коррелирует с содержанием никотина в плазме крови.

При анализе течения раннего неонатального периода установлено достоверное нарастание тяжести асфиксии доношенных новорождённых от курящих матерей, беременность которых протекала с угрозой прерывания в I триместре, по сравнению с детьми некурящих матерей. Синдром дыхательных расстройств диагностирован у каждого третьего ребёнка, рождённого курящей матерью.

Для детей, рождённых курящими женщинами, характерно **замедление не только физического, но и интеллектуального развития** (Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., 2000). P. Vert, F. Bebrun (1988) показали, что у них чаще обнаруживают изменения в энцефалограммах, неврологические сдвиги, в том числе церебральные дисфункции.

При выявлении признаков внутриутробной гипоксии в конце беременности, несмотря на проводимое лечение дети рождаются в асфиксии, которая приводит к перинатальной энцефалопатии.

Алкоголь

Показатели, отражающие здоровье и демографическую ситуацию в России в целом, прямо или косвенно зависели и зависят от употребления алкоголя.

Отмечена обратная зависимость: чем выше уровень потребления алкоголя, тем менее благополучны показатели здоровья населения России. Проблему наглядно иллюстрирует потребление алкогольных напитков в пересчёте на душу населения. На международном совещании «Алкоголь и насилие идут рядом», прошедшем в г. Москве в 2007 г., были представлены следующие цифры: в РФ на душу населения приходится 15,5 л чистого спирта, в странах ЕС —



10,2–12,8 л. Безработные употребляют спиртные напитки в 4 раза чаще по сравнению с работающими.

Увеличение потребления алкоголя в обществе на 10% приводит к повышению случаев убийств на 11%. Повышение стоимости алкоголя на 1% приводит к снижению домашнего насилия на 5%. По данным Д.И. Малина и соавт. (2004), распространённость депрессий у больных алкоголизмом варьирует от 28 до 60% (в 2–3 раза выше, чем в общей популяции). Риск суицида составляет в среднем 17,7%, в то время как в общей популяции суицидальные попытки совершают около 4%.

Распространённость алкоголизма имеет не только тяжёлые медицинские последствия, но оказывает существенное влияние на социальные и демографические процессы. Согласно сведениям, опубликованным российским еженедельником «Demoscope Weekly» (2007), количество больных, состоящих на учёте в лечебно-профилактических учреждениях с диагнозом «алкоголизм и алкогольные психозы», быстро нарастало в 1970–1980-е годы, увеличившись в 4,7 раза с 603 тыс. человек в 1970 г. до 2812 тыс. человек в 1985 г. К 1990 г. это число снизилось до 2466 тыс. человек (на 5,7%), а к концу 1990-х годов — до уровня около 2,2 млн человек. В 2005 г. число пациентов с таким диагнозом составило 2191 тыс. человек (1547 на 100 тыс. населения против 1959 в 1985 г.). За последние 20 лет снизилось и число лиц, взятых под наблюдение с впервые установленным диагнозом «алкоголизм и алкогольные психозы», составив в 2005 г. 209 тыс. человек по сравнению с 381 тыс. в 1985 г. (147 на 100 тыс. населения против 266 на 100 тыс. соответственно).

В некоторых регионах России алкоголизм распространён более широко среди женщин, чем в целом по стране. Так, среди лиц с впервые установленным в 2005 г. диагнозом «алкоголизм и алкогольные психозы» женщины составляли около трети в пяти регионах (Республике Алтай, Корякском, Эвенкийском и Чукотском автономных округах, Сахалинской области) и почти половину — в Республике Тыве. Уровень заболеваемости женщин алкоголизмом в перечисленных и ещё семи субъектах РФ (Республиках Карелия, Коми, Республике Саха, Таймырском автономном округе, Пермском крае, Магаданской и Новгородской областях) составлял от 112 до 610 на 100 тыс. женщин.

Смертность от алкоголя среди москвичей стоит на особом месте. Так, за период с 1992 по 1995 гг. число умерших от случайного отрав-

ления алкоголем, хронического алкоголизма, алкогольного психоза, алкогольного цирроза печени выросло в 5,4 раза, а за период с 1998 по 2000 гг. — в 2 раза. Особую тревогу вызывает тот факт, что если количество мужчин, умерших от алкоголизма, с 1992 по 1995 гг. увеличилось в 4,9 раза, то женщин — в 8,4 раза, за 1998–2000 гг. — в 2 и 2,3 раза соответственно. Смертность женщин трудоспособного возраста от причин, связанных с употреблением алкоголя, ещё выше: в 1992–1995 гг. она возросла в 7,8 раза, а в 1998–2000 гг. — в 2,3 раза (Радзинский В.Е., Семятов С.Д., 2005).

Результаты обследования беременных г. Москвы (Радзинский В.Е. и соавт., 2002).

- Употребление алкоголя среди беременных распространено широко (41,6% женщин употребляют алкогольные напитки в той или иной мере, из них 0,2–1% относятся к категории сильнопьющих).
- Наиболее часто потребляют алкоголь в возрастных группах 20–25 лет (43% обследованных женщин) и 26–30 лет (26% беременных).
- Среди женщин, не состоящих в браке, 13% допускают употребление алкоголя во время беременности.

В ходе обследования выяснилось, что более половины женщин (54%), добровольно сообщивших об употреблении алкоголя, **беременели в состоянии алкогольного опьянения.**

По данным наших более поздних исследований (Сащенко А.И., 2007), к отличительным медико-биологическим особенностям беременных, употребляющих алкоголь, относят:

- средний возраст старше 28 лет;
- низкий образовательный уровень (высшее образование имеют 28,1%);
- отягощённый соматический анамнез — высокая частота анемий (25%), заболеваний сердечно-сосудистой системы (21,8%);
- отсутствие контрацепции (56,2%);
- высокая частота искусственных абортов в анамнезе (1,8 на одну женщину);
- беременность вне брака (46,8%).

Средний возраст начала употребления алкоголя среди беременных-потребительниц алкоголя составил $15,7 \pm 0,3$ лет, средняя частота употребления алкоголя — один раз в неделю. Из алкогольных напитков беременные в основном употребляли вино; 56,25% женщин предпочитали сухое вино, 26,5% — пиво, остальные 17,2% — шампанское. 34 беременные (53,1%) из 64 умеренно употреблявших алкоголь до



беременности отрицали его употребление во время настоящей беременности. 9,4% беременных относились к категории сильнопьющих до момента наступления беременности; из них продолжали употреблять алкоголь во время настоящей беременности 66,7% женщин. В возрастной группе 31 год и старше никто не отказался от употребления алкоголя во время настоящей беременности.

Особенности течения беременности и родов женщин, употребляющих алкоголь:

- угроза прерывания на протяжении всей беременности (43,7% — в I триместре, 37,5% — во II триместре, 12,5% — в III триместре);
- маловодие (12,5%);
- плацентарная недостаточность (71,8%);
- преждевременное излитие околоплодных вод (28,1%);
- быстрые и стремительные роды (34,4%);
- родовой травматизм (15,6%);
- антенатальная гибель плода в 24–28 нед (6,8%).

Этанол — неотъемлемый элемент культуры и быта многих народов, прежде всего народов европейской цивилизации (Floyd R.L. et al., 1999). Тератогенное действие алкоголя известно давно. В Древнем Риме женщинам запрещалось пить вино, а на Руси существовал обычай: молодые на свадьбе не должны были прикасаться к вину и другим спиртным напиткам. Ислам вообще запрещает потребление алкоголя. Отрицательное воздействие алкоголя на плод экспериментально доказано в начале XVIII века в Англии в период так называемой «эпидемии джина» (1720–1750 гг.).

Наиболее плодотворным в исследованиях влияния алкоголя на плод был период конца XIX — начала XX века. D. Bezzola (1901) при изучении рождаемости в Швейцарии с 1880 по 1890 гг. отметил резкое увеличение появления на свет детей с идиотией через 9 мес после традиционных винных фестивалей.

В 60–70-х годах прошлого столетия, когда успешно стала развиваться тератология и перинатология, был обнаружен и описан своеобразный симптомокомплекс у плодов, родившихся от матерей-алкоголичек, — сочетание врождённых аномалий с многочисленными нарушениями физического и умственного развития. Данный симптомокомплекс получил название **«алкогольный синдром плода»** (Lemoine P. et al., 1968; Jones K.L., Smith D.W., 1973). В зарубежной литературе он более известен как **фетальный алкогольный синдром (ФАС)**. Под этим синдромом в настоящее время понимают сумму

различных патологических признаков, обусловленных множественными уродствами, а также нарушениями физического и психического развития ребёнка (Кирюшенков А.П., 1995).

Наряду с ФАС исследователи выделяют так называемый **фетальный алкогольный эффект (ФАЭ)**. Поражения выражены в меньшей степени, при этом основными проявлениями также выступают различные нарушения умственного развития (Joydeep D. Chaudhuri, 2000).

Статистика употребления алкоголя во время беременности достаточно печальна. S. Palma et al. (2006) анкетировали 1510 испанок репродуктивного периода в 1998–2002 гг. Установлено, что 49,5% женщин регулярно употребляли алкоголь до беременности и 22,7% во время беременности. С. D. Chambers et al. (2006) в результате анализа частоты употребления алкоголя среди беременных в г. Москве в период с января по май 2005 г. установили, что 51,9% женщин в той или иной степени потребляют алкогольные напитки, из них 20,2% беременных имели пять и более эпизодов употребления алкоголя на протяжении I–II триместров беременности, 10,2% беременных из числа употребляющих алкоголь указывали на эпизоды запоя.

Проведённый E.L. Abel и R.J. Sokol (1987) метаанализ по изучению распространённости ФАС выявил данный синдром с частотой **1,9 на 10 000 живорождённых**. В ходе исследования E.L. Abel (1995) были получены новые данные — **9,7 на 10 000 живорождённых**. Однако истинную частоту данного синдрома в общей популяции оценить трудно в связи с тем, что **в 89% случаев заболевание диагностируется у детей старше 6 лет, когда ребёнок идёт в школу**.

Ежегодно у матерей-алкоголичек рождаются 4,3% детей с ФАС (в США более 2000 детей). Согласно данным других исследователей, ежегодно в США рождается 4000 младенцев с диагнозом ФАС и 7000 новорождённых с различными формами ФАЭ (Shibley I.A., Pennington S.N., 1997). Исследованиями Centers for Disease Control and Prevention (США) показано, что частота ФАС за 13 лет (с 1979 по 1992 г.) увеличилась в 4 раза. Более того, выявлено, что заболеваемость ФАС возросла в 6 раз — с 1 на 10 000 новорождённых в 1979 г. до 6,7 на 10 000 новорождённых в 1993 г. (Abel E.L., 1995). Сложившуюся ситуацию в США — высокая частота распространения ФАС на фоне относительно низкого уровня потребления алкоголя — называют «американским парадоксом» (Abel E.L., 1998).



Зародыш особенно чувствителен к алкоголю в период органогенеза (со 2-й по 8–9-ю недели), когда действие этанола может привести к совместимым или несовместимым с жизнью плода или новорождённого порокам развития и уродствам. В более поздние сроки беременности для алкогольных аномалий развития характерны функциональные дефекты и не столь грубые нарушения развития (Раут Ч.П. и соавт., 2000).

Плод и новорождённый с признаками ФАС маложизнеспособен, что обуславливает высокую перинатальную смертность — 170% и более (Кирющенко А.П., 1995).

Токсические эффекты внутриутробного воздействия этанола зависят прежде всего от момента и длительности его воздействия, режима алкоголизации, дозы этанола, а также генетического полиморфизма (West J.R. et al., 1998). Критический уровень употребления этанола пока окончательно не установлен, и вряд ли он существует, хотя достоверно известна дозозависимость выраженности симптомов и существует мнение, что приём матерью примерно 15–30 мл этанола в день — пороговая доза для оказания негативного действия этанола на плод (Richardson G.A. et al., 1989; Roman E. et al., 1988; Russel M., 1991). В то же время E.L. Abel (1998) считает, что любое количество алкоголя, потребляемого во время беременности, представляет опасность для будущего ребёнка. Это стало основой обращения к американкам: «Если вы беременны, то не пейте, а если пьёте, то предохраняйтесь от беременности!»

Согласно подсчётам американских исследователей, еженедельное потребление будущей матерью 150 мл чистого спирта (4–6 раз по 150 мл виски) приводит к тому, что 1/3 детей рождается с ФАС, 1/3 — с ФАЭ и 1/3 — без признаков алкогольных фетопатий.

По данным российской литературы, **ФАС возникает при систематическом ежедневном употреблении женщиной около 60–80 мл этанола** (приблизительно 150 мл водки) (Кирющенко А.П., 1995).

По мнению J.D. Chaudhuri (2000), ФАС/ФАЭ развивается не у всех детей, матери которых употребляли алкоголь во время беременности. Наибольшая вероятность рождения детей с ФАС у женщин, находящихся на поздней стадии хронического алкоголизма (Раут Ч.П. и соавт., 2000). A. Rasheed et al. (1997) считают, что у женщин, злоупотребляющих алкоголем во время беременности, рождаются дети с ФАС менее чем в 10% случаев. Причина различной восприимчи-

ности детей к действию алкоголя пока неизвестна и, по-видимому, генетически детерминирована.

Диагностические критерии ФАС (Astley S.J., Clarren S.K., 2000):

- пре- и/или постнатальная задержка роста;
- изменения со стороны центральной нервной системы (ЦНС);
- характерный спектр черепно-лицевых дисморфий, а также пороки развития внутренних органов и скелета.

Ни один из этих признаков не является специфичным, поэтому для заключения о наличии ФАС/ФАЭ обязательно указание в анамнезе на употребление алкоголя матерью во время беременности. Наличие всех признаков ФАС наблюдают относительно редко. Обычно выявляют только часть перечисленных нарушений.

Наиболее постоянный признак ФАС — пре- и/или постнатальная задержка роста, наблюдающаяся в 97% случаев (Кирюшенков А.П., 1995). Наблюдают снижение массы и длины тела плода, а также окружности головы. Замедление роста начинается ещё в период внутриутробной жизни и продолжается ближайшие месяцы и годы постнатального развития. Такое отставание может сохраняться вплоть до периода полового созревания, возможно, из-за произошедших в антенатальном периоде необратимых изменений в организме плода.

Дефицит массы тела — очень чувствительный неонатальный показатель токсичности этанола; дефицит массы регистрируют и тогда, когда других проявлений внутриутробного действия алкоголя не наблюдают (Трофимов С.С., 1999). В связи с этим предлагалось использовать этот показатель как предиктор отдалённых, не наблюдаемых при рождении нарушений (Coles C., 1992). Многие исследователи и врачи сейчас рассматривают малую массу тела детей, родившихся от потребляющих алкоголь матерей, как маркёр генетически предопределённой большей опасности проявления отдалённых нарушений (Coles C.D. et al., 1987).

А.М. Хоха и соавт. (1988) показали, что дети, рождённые от больных хроническим алкоголизмом, имеют более низкую массу тела даже в том случае, если женщины воздерживались от употребления спиртных напитков во время беременности.

Замедление роста коррелирует с другими нарушениями — морфологическими аномалиями лица и диагностируемыми в более позднем периоде поведенческими отклонениями. Специфический



спектр черепно-лицевых дисморфий включает микроцефалию, выступающий лобный бугор, узкий удлинённый лоб, гипотелоризм, гипоплазию верхней и нижней челюстей, нависающий эпикантус с узкой глазной щелью. Характерна гипоплазия средней части лица: уплощённая переносица, маленький седловидный нос, сглаженные носогубные складки, тонкая ярко-красная верхняя губа («рот рыбы»), неправильный прикус. Отмечают также низкое расположение ушных раковин, их заднюю ротацию и асимметрию, расщелину верхней губы и твёрдого нёба (Кирюшенков А.П., 1995; Раут Ч.П. и соавт., 2000).

Диагностика ФАС у новорождённых представляет определённые трудности, так как сочетание лицевых дисморфий, задержка развития и неврологическая симптоматика характерны не только для ФАС. По симптоматике с ФАС сходны фетальный гидантоиновый синдром (наблюдают у детей, родившихся от больных эпилепсией, принимавших антиконвульсанты во время беременности), симптомокомплекс у детей, рождённых матерями с фенилкетонурией, синдром Корнелия де Ланге, синдром Нунан. Дифференцировать ФАС от этих синдромов сложно в случае отсутствия указаний на алкоголизм матери.

Наиболее серьёзное последствие пренатального воздействия алкоголя — поражение ЦНС. Дефекты развития ЦНС обнаруживают приблизительно у 80% детей, родившихся с признаками ФАС. И если лицевые дисморфии при ФАС становятся с возрастом едва различимы, то отставание роста и, особенно, нарушение функции ЦНС относят к постоянным признакам алкогольных фетопатий (West J.R. et al., 1998). Степень поражения может варьировать в широких пределах, однако, как правило, существует корреляция между выраженностью соматических и психопатологических проявлений (церебральные параличи, судороги, нарушения координации).

Достаточно характерен **гипердинамический синдром.** Основные признаки — расстройство внимания, эмоциональная неустойчивость, двигательная расторможенность, плохая обучаемость. Такая симптоматика может быть единственным проявлением алкогольного поражения плода, иногда даже без снижения коэффициента интеллектуального развития. С возрастом неврологическая симптоматика может сглаживаться и на первый план выступают психопатологические синдромы: цереброастенический синдром с нарушением функции активного внимания и памяти, аффективной возбудимости, интеллектуальной

недостаточности, часто сочетающихся с эмоционально-личностной незрелостью, малой критичностью, слабой регуляцией произвольной деятельности, низкой адаптацией в обществе.

Данные исследований показали, что у людей, пренатально подвергшихся воздействию алкоголя, **могут быть резкие отклонения в социальном поведении**. Результаты опытов на животных позволяют предположить, что эти отклонения в большей степени связаны с внутриутробным действием алкоголя, а не воздействием окружающей среды (Luo J., Miller M.W., 1998). Снижение когнитивных способностей — наиболее частое проявление поражения ЦНС — в дальнейшем становится превалирующим признаком алкогольных фетопатий. Характерно, что деменция при ФАС почти всегда прогрессирует.

В подавляющем большинстве случаев **различные степени умственной отсталости** при ФАС не сопровождаются анатомическими изменениями крупных структур мозга, за исключением микроцефалии. Тем не менее в отчётах прозектур по результатам вскрытий сообщается об уменьшении размеров коры мозга и мозжечка, базального ядра и промежуточного мозга, а также окклюзионной гидроцефалии, недоразвитии сосудистых сплетений желудочков мозга (Mattson S.N. et al., 1996).

С помощью магнитно-резонансной томографии детей, подвергшихся пренатальному воздействию алкоголя, было выявлено, что определённые области мозга, такие как базальное ядро, мозолистое тело (вплоть до его гипоплазии и агенезии) и часть мозжечка, вероятно, наиболее чувствительны к тератогенному воздействию алкоголя (Jeret J.S. et al., 1987). Более того, даже в пределах одной области мозга различные клеточные популяции восприимчивы в разной степени к повреждающему действию этанола.

Алкоголь может повреждать все системы органов плода, но наиболее часто он **поражает ткани мозга и сердца**. Причины этого явления ещё не установлены. По данным А.П. Кирющенкова (1995), врождённые пороки сердца при ФАС встречаются в 30–49% случаев. Наиболее часто диагностируют дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, незаращение артериального протока, тетраду Фалло, гипоплазию лёгочной артерии, а также множественные гемангиомы.

Страдает и **опорно-двигательный аппарат ребёнка**. Аномалии скелета наблюдают в 18–41% случаев. Отмечают дисплазии, разболтанность



или, наоборот, контрактуры суставов, аномальное расположение и сращение пальцев кисти, неправильную форму грудной клетки, сколиоз, дисплазию тазобедренных суставов, синостоз проксимального лучелоктевого сустава, аномалия Клиппеля–Фейля, множественные поражения шейного отдела позвоночника. При изучении среднего возраста костной ткани у детей с ФАС обнаруживают значительное отставание от реального костного возраста (отставание сохраняется вплоть до пубертата).

При ФАС страдает также **печень плода**. Структурные изменения фетальной печени сходны с алкогольным поражением печени у взрослых. Наиболее часто обнаруживают гепатомегалию и увеличение активности трансаминаз. Алкогольное поражение печени плода напоминает врождённый гепатофиброз с характерным утолщением и склерозом центральных вен и одновременной атрезией внепечёночных жёлчных путей (Daft P.A. et al., 1986).

В последние годы растёт число сообщений о **почечной патологии**, обусловленной ФАС. Диагностируют пиелонефрит, бессимптомную гематурию, одно- или двустороннюю почечную гипоплазию либо симптомы, напоминающие почечную недостаточность.

Поражение органов зрения — частая патология при ФАС. По данным некоторых авторов, внутриглазные дефекты встречаются в 49% случаев и включают микрофтальм, колобому, эпикантус, нистагм, страбизм, птоз (Chang D.Q., 1999).

Внутриутробное воздействие алкоголя приводит к **расстройствам слуха и вестибулярного аппарата**. Наблюдают нарушения как проводимости, так и восприятия звука, нередко связанные с рецидивирующим экссудативным отитом среднего уха. Поскольку развитие речи у ребёнка тесно связано со слухом, то у детей с ФАС часто обнаруживают и расстройства речи.

Экспериментальные наблюдения на животных показали, что пренатальное воздействие алкоголя нарушает в дальнейшем функционирование их **иммунной системы**, повышает восприимчивость к инфекциям. У такого потомства наблюдают снижение числа Т-лимфоцитов, транзиторное уменьшение содержание В-лимфоцитов и значительное снижение иммунореактивности в ответ на действие инфекционных агентов (Wolcott R.M. et al., 1995).

Алкоголь легко проникает через плацентарный барьер; его концентрация в крови плода достигает 80–100% от содержания его в крови

матери. В результате возникает угроза для плода в связи с незрелостью почек и других органов выделительной системы и, главным образом, из-за несовершенства ферментных систем, расщепляющих алкоголь. **Только к 5–6 годам жизни у ребёнка начинается синтез полноценной алкогольдегидрогеназы** (Кирющенко А.П., 1987).

Этанол, как и его метаболит ацетальдегид, накапливаются в амниотической жидкости. Они присутствуют там даже при полном элиминировании их из крови матери. Соответственно, **однократный приём алкоголя действует на плод длительно** (Раут Ч.П. и соавт., 2000).

Один из экспериментально доказанных эффектов этанола и его метаболитов — спазм пупочных сосудов и дистрофические изменения в плаценте, приводящие к гипоксии и нарушению питания плода (Лиопо А.В. и соавт., 1991).

Нарушение кровообращения в плаценте приводит к анатомическим и дистрофическим изменениям в ней. Установлено, что в условиях хронической алкогольной интоксикации **снижается масса плаценты и ухудшается фетоплацентарный кровоток**, происходит неравномерное кровенаполнение котиледонов, возникают белые инфаркты плаценты и межворсинчатые тромбы. При гистологическом исследовании плаценты обнаруживают ангиоматозные и бессосудистые ворсины, дистрофические и некротические изменения хориального эпителия. В децидуальной оболочке отмечают вакуолизацию и лимфоцитарную инфильтрацию, снижение концентрации гликогена и мукополисахаридов в базальной зоне. Исследования Л.В. Аккер (2000) показали, что этиловый спирт ведёт к редукции плацентарного кровообращения, и в результате в 29,1% случаев развивается ЗРП (тем не менее нужно учитывать характер питания беременной, злоупотребляющей алкоголем).

Совершенно очевидно, что ФАС/ФАЕ абсолютно предотвратимы при отказе от потребления алкоголя будущей матерью. ФАС/ФАЕ — ведущая изученная причина рождения детей с задержкой умственного развития в западном мире (Guegri С., 1998). Злоупотребление алкоголем относят к наиболее распознаваемым и предотвратимым причинам умственной отсталости. Её диагностируют у 1,9–3,1 на 1000 живорождённых (для сравнения синдром Дауна выявляют у 1,3 на 1000 живорождённых) (Раут Ч.П. и соавт., 2000).

Анализ исходов родов показал, что из 12 417 детей, рождённых в родильном доме №25 и родильном доме при ГКБ №29 г. Москвы



в 2002 г., у одного ребёнка выявили признаки ФАС, а у 19 (0,2%) — черепно-лицевые дисморфии в виде расщепления твёрдого нёба и верхней губы. В Московской области за данный период на 98 119 новорождённых пришлось 107 детей с челюстно-лицевыми пороками (0,12%).

Проблема ФАС/ФЭ имеет и экономический аспект. В прошлом десятилетии лечение этого заболевания в США потребовало 321 млн долларов (включены расходы на госпитализацию новорождённых, лечение органических и нейросенсорных нарушений, воспитание, уход, лечение детей с отставанием умственного развития) (Трофимов С.С., 1999).

Активные действия с целью профилактики ФАС/ФЭ должны затронуть социальную, научно-исследовательскую и юридическую стороны проблемы.

Поскольку достоверные данные о количестве и видах алкоголя, вызывающих ФАС/ФЭ, отсутствуют, а медицинские работники нередко дают спекулятивные советы («...можно немного красного вина, шампанского и т.д.»), **следует отдавать предпочтение таким рекомендациям в отношении употребления алкоголя перед беременностью или во время неё: «Если вы пьёте — не беременейте, а если беременны — не пейте».**

Наркотики

Рост числа больных наркоманией и токсикоманией резко ускорился с конца 80-х годов. Число состоящих на учёте в лечебно-профилактических учреждениях увеличилось за 1970–1985 г. в 1,6 раза (с 10,4 до 16,4 тыс. человек), а за 1985–2005 г. — почти в 21 раз (до 342,5 тыс. человек). В пересчёте на 100 тыс. жителей страны оно возросло с 8 человек в 1970 г. до 242 в 2005 г.

К 2000 г. зарегистрирован максимум лиц, взятых под наблюдение с впервые установленным диагнозом «наркомания» и «токсикомания», — почти 75 тыс. человек (51,4 на 100 тыс. человек) по сравнению с 1200 человек в 1970 г. (0,9 на 100 тыс. человек) и 3000 человек в 1985 г. (2,1 на 100 тыс. человек). С 2001 г. число взятых под наблюдение наркоманов и токсикоманов стало снижаться, опустившись в 2004 г. до 23,2 тысячи человек (16,3 на 100 тыс. человек). В 2005 г. оно вновь увеличилось до 26,4 тыс. человек (18,6 на 100 тыс. человек) (Кошкина Е.А., 2007).

В последние три десятилетия существенно снизился возраст первого употребления наркотиков и алкоголя. В этой связи проблема ранней алкоголизации и алкоголизма среди девочек-подростков становится весьма актуальной. Одна из отчётливых тенденций в сегодняшней наркологической ситуации в России — стирание половых различий среди подростков, употребляющих наркотики и алкоголь (Егоров А.Ю., 2002). Тогда как в начале 90-х годов XX столетия девочки составляли 10–15% от всех состоящих на учёте наркоманов, то в 2002 г. соотношение наркозависимых юношей и девушек находится в пределах 2:1–3:1 в связи с резким вовлечением в наркопотребление девочек-подростков (Кошкина Е.А., 2002).

Тем не менее эти данные не отражают истинного положения вещей, поскольку на учёте в наркологических диспансерах состоит меньшинство из числа лиц, допускающих систематическое потребление психоактивных веществ (Шорин В.В., 2002). Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) при оценке официальных данных считают, что **на учёт становится лишь каждый пятидесятый больной наркоманией**. По мнению отечественных экспертов (Попов В.А., Кондратьева О.Ю., 1998), при подсчёте реальной численности больных наркоманией более правильно исходить из соотношения 1:10. С учётом даже такой «скромной» корректировки можно сказать, что на начало 2000 г. в России было как минимум 6,5–7 млн потребителей наркотиков и одурманивающих веществ, т.е. **около 5% от всего 146-миллионного и постоянно убывающего населения**.

Это один из самых высоких показателей в Европе как по абсолютным данным, так и по темпам прироста наркозависимых лиц. К наркотизму в его современных масштабах, как и к любой эпидемии, применимо понятие критической точки — момента, когда концентрация носителей инфекции (в данном случае — потребителей-распространителей наркотиков) достигает порогового значения, после которого процесс развивается лавинообразно. В результате многолетних исследований эксперты ВОЗ пришли к выводу, что при доле наркоманов в стране 7% и более наступают необратимые процессы дегенерации населения, разрушение всех социальных структур. Поскольку в России показатели опасно приблизились к указанному рубежу, в марте 1998 г. Государственная дума РФ во время слушаний по этой проблеме подчеркнула, что наркомания уже реально угрожает потерей генофонда, самому существованию россиян (Дмитриева Т.Б., 2003). Прогнозы Международной ассоциации по борьбе с наркоманией и наркобизнесом (г. Москва) о развитии наркоситуации в 1999–



Средний возраст первого
употребления наркотиков
 $15,8 \pm 0,2$ лет

Рис. 3-1. Доля девушек-подростков, употребляющих наркотические вещества.

и достигло 76% от общего числа потребителей. Возрастной уровень приобщения к наркомании опустился с 18–19 лет до 13–14, а в отдельных случаях — и до 8 лет!

В некоторых регионах России алкоголизм и наркомания шире распространены среди женщин, чем в целом по стране. Среди лиц с впервые установленным диагнозом «наркомания» женщины составляли 30–36% в Санкт-Петербурге, Вологодской, Ленинградской и Новгородской областях, а также Удмуртской республике. При этом в 8 регионах (Ставропольском, Пермском и Приморском краях, Ханты-Мансийском автономном округе, Иркутской, Кемеровской и Ленинградской областях, а также Санкт-Петербурге) уровень заболеваемости наркоманией среди женщин составил 14–26 на 100 000 женщин.

По неофициальным данным, от наркотиков ежегодно погибает около 70 тыс. человек. По мнению директора департамента межведомственной и информационной деятельности Федеральной службы по контролю за оборотом наркотиков РФ А. Михайлова, выступавшего на Всероссийской конференции по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции в образовательной среде в 2007 г., официально за 2005 г. погибли 8 тыс. человек. По его словам, в России на настоящий

2001 г. полностью оправдались. Угроза массовой наркотизации населения повсеместно возросла. Нет ни одной возрастной группы, за исключением пенсионеров старших возрастов, среди которых не оказалось бы больных наркоманией. Наибольший рост отмечен среди молодежи и женщин в репродуктивном, работоспособном и функциональном возрасте — от 18 до 30 лет. По данным МЗ РФ (2002), ежегодный прирост наркоманов среди взрослого населения составляет 50%, а среди молодежи и подростков — более 100%. Только за последние 3 года в России число потребителей наркотиков среди молодежи возросло в 5 раз

момент зарегистрировано 353 тыс. инфицированных ВИЧ-инфекцией. Из них порядка 60% заражаются путём инъекционного введения наркотических средств. По данным М.А. Белопольской (2003), среди ВИЧ-инфицированных беременных употребление наркотиков признавали всего 12% обследованных, в то время как их реальное число составило 44%.

В результате анкетирования ВИЧ-инфицированных в г. Санкт-Петербурге Н.Г. Незнанов и Н.Б. Холезова (2007) установили, что 63% ВИЧ-инфицированных — опиатные или эфедроновые наркоманы (или имели опыт употребления опиоидов или эфедрона в анамнезе). Наркоманией достоверно чаще страдают женщины до 30 лет. Среди мужчин по сравнению с женщинами чаще встречались синдромы зависимости (частота наркоманий у мужчин составила 48,4% против 41% у женщин). Подавляющее большинство наркозависимых были инфицированы ВИЧ инъекционным путём.

По данным Е.А. Кошкиной и соавт. (2005), **потребители инъекционных наркотиков в г. Москве проявляют высокую сексуальную активность.** За год на одного потребителя инъекционных наркотиков в среднем приходится 5,8 сексуальных партнёров, при этом лишь 37% женщин используют барьерную контрацепцию. Авторы отмечают, что сексуальное поведение московских потребителей инъекционных наркотиков — угроза распространения ВИЧ/СПИДа, гепатита С и инфекций, передаваемых половым путём (ИППП) как среди потребителей наркотиков, так и среди населения. Каждый десятый потребитель инъекционных наркотиков занимается вагинальным или анальным сексом за деньги, товары или услуги. Во время последнего вагинального полового акта работники секс-индустрии не использовали презервативы в 18,6% случаев, а во время последнего анального полового акта — в 23,1%.

Структура потребляемых наркотиков в РФ, по данным обращаемости за наркологической помощью в 2005 г., представлена следующими наркотическими средствами: на долю опиоидов приходится 90,1%, каннабиноидов — 4,3%, других наркотических веществ и их сочетаний — 3,6%, психостимуляторов — 2% (Кошкина Е.А., 2007). По данным И.В. Жирова, П.П. Огурцова (2004), наиболее часто в качестве психоактивных веществ употребляют, не считая алкоголя, опиаты. Зависимость от этой группы веществ отмечена более чем у 80% всех зарегистрированных наркоманов, а менее 1% всех зарегистрированных наркоманов потребляют кокаин. Среди наркозависимых бере-



менных в РФ основным употребляемым наркотиком является героин (60%), в то время как в США доля употребления опиатов невысока и составляет 6,3%.

Распространённость наркомании среди беременных точно неизвестна. Частоту рискованного употребления психоактивных веществ в период беременности сложно оценить точно по нескольким причинам: из-за чувства стыда, испытываемого потребителями этих веществ, из-за отсутствия необходимых знаний у специалистов родовых служб, наличия сопутствующих психических расстройств и социально-культурных барьеров, которые могут препятствовать проведению такой оценки. По данным К. Нисвандер и А. Эванс (1999), в 1988 г. среди беременных в США распространённость наркомании составила 11%. В зависимости от тщательности обследования эти показатели колебались от 0,4% до 27%, причём в государственных и частных лечебных учреждениях результаты были одинаковы. Согласно исследованию, проведённому во Флориде, у 14,8% беременных, обращавшихся к врачу, были положительные результаты проб на алкоголь, каннабиноиды, кокаин или опиоиды. Распространённость в государственных и частных лечебных учреждениях также оказалась примерно одинакова — 16,3 и 13,7% соответственно. Наряду с этим сообщалось, что в 1988 г. среди беременных, обратившихся в акушерскую клинику Калифорнийского университета, кокаин, амфетамины или опиоиды употребляли 20,5%. Согласно неопубликованным данным, у 9,5% женщин на последних неделях беременности в моче были обнаружены продукты распада каннабиноидов, барбитуратов, кокаина, опиоидов, бензодиазепинов или амфетаминов. Интенсивность употребления наркотиков в течение всей беременности выяснить невозможно, поскольку продукты распада большинства из них (кроме каннабиноидов) можно обнаружить в крови или моче только в течение 1–5 сут после употребления. В 2001 г. I.J. Chasnoff et al. опубликовали данные о том, что 9% беременных являются потребительницами наркотических веществ.

Более поздние исследования I.J. Chasnoff et al. (2005) показали, что 32,7% беременных употребляют наркотические вещества и алкоголь, 21% женщин признали употребление алкоголя до момента диагностики беременности, а 11% беременных продолжали его употребление даже после того, как узнали о своей беременности. При этом 2% беременных употребляли алкоголь каждый день, 7% — 3–6 дней в неделю, 27% — 1–2 дня в неделю, а 63% — 1 раз в неделю. Кроме того, авторы отмечают, что 7% беременных употребляли марихуану и 2% — другие запрещённые наркотические препараты. Из числа потреби-

тельниц наркотических препаратов 4% беременных продолжали их потреблять даже после того, как узнали о своей беременности.

R. Goldenberg, N.T. Nagahawatte (2007) считают, что именно бедность, низкий социально-экономический статус женщины — факторы риска употребления наркотических препаратов, табакокурения и осложнений беременности и родов.

Влияние наркотиков на плод

Практически все наркоманки рожают детей с задержкой физического и умственного развития, что нередко угрожает жизни новорождённых, способствует всевозможным порокам развития. Многочисленными медико-генетическими исследованиями доказано, что риск развития алкоголизма и наркомании значительно выше у детей, чьи родители страдали этими заболеваниями. У большинства таких детей обнаруживают те или иные характерологические и поведенческие расстройства: повышенную возбудимость, агрессивность, склонность к развитию депрессивных состояний и др. Употребление наркотиков во время беременности может стать причиной рождения ребёнка со сформированной наркотической зависимостью (Иванец Н.Н., Анохина И.П., Стрелец Н.В., 1997).

Влияние кокаина. Распространённость кокаинизма среди беременных точно неизвестна, поскольку токсикологическое исследование даёт положительный результат лишь в течение 3 сут после употребления наркотика. Приём кокаина вызывает выброс адреналина, сопровождающийся эйфорией. Одновременно с эйфорией повышается артериальное давление, происходит спазм сосудов. Установлено, что у беременных метаболизм кокаина затруднён, выведение его из организма замедлено, соответственно, риск отравления повышен. При проникновении кокаина через плаценту в кровь плода происходит спазм сосудов, учащается его сердцебиение, повышается давление. В результате нарушается маточно-плацентарное кровообращение, развиваются хроническая гипоксия плода, плацентарная недостаточность.

Для беременных кокаин — наиболее опасный наркотик, особенно в чистом виде. У 8% систематически употребляющих кокаин матерей беременность заканчивается мертворождением вследствие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Характерно формирование пороков мочевыводящих путей у плода. Риск невынашивания увеличивается в связи с образом жизни женщин, злоупотребляющих кокаином. Преждевременные роды наблюдают



у каждой четвёртой женщины. Приём кокаина может спровоцировать развитие судорог, аритмий и других состояний, во время которых вероятна травма или смерть плода.

У новорождённых могут наблюдать инфаркты и/или острые нарушения мозгового кровообращения как следствие повышенного артериального давления и спазмов сосудов. Наиболее высок риск у детей, чьи матери употребляли кокаин за 48–72 ч до родов (Серов В.Н. и соавт., 2001). Во время грудного вскармливания кокаин поступает в молоко матери. Ребёнок становится беспокойным, плохо спит, в некоторых случаях отмечают эпилептоидные припадки. Раздражение нервных рецепторов кокаином может вызывать у ребёнка нарушения поведения, повышенную раздражительность, замедленное развитие речи и нарушение мыслительных способностей. В.А. Lewis et al. (2007) показали, что дети, родившиеся от матерей, употреблявших кокаин во время беременности, в первые 6 лет отстают в речевом развитии жизни от своих сверстников.

Н. Corman et al. (2005) проводили исследование по определению влияния стоимости кокаина на частоту его употребления. Авторы установили, что увеличение стоимости грамма чистого кокаина на 10 долларов приводит к снижению общего числа его потребителей на 12–15%.

Влияние опиоидов. С целью изучения влияния наркотиков на фетоплацентарный гомеостаз, развитие плода и экстраэмбриональных структур Радзинский В.Е. и соавт. исследовали один из самых распространённых видов наркомании — опиумную зависимость у беременных Туркменистана в 1991–1993 гг. В этой стране бытовое употребление наркотиков, в частности опия, является фоном для развития наркоманий.

Матери-наркоманки принадлежали к разным национальностям, поэтому вывод об этнической детерминированности наркомании сделать невозможно. Основной путь употребления самодельного экстракта опия — пероральный; чуть более 10% женщин курили наркотики или вводили их внутривенно. Почти половина обследованных женщин до наступления беременности принимали наркотические вещества на протяжении длительного времени: до 5 лет — 15%, 5 лет и более — 30%.

Среди экстрагенитальной патологии наиболее часто диагностировали анемию (у 67% беременных; в общей популяции показатель

не превышает 50%), хронический пиелонефрит (у 32% женщин); гипостатуры отмечали у 31% женщин (популяционный показатель 12%). Гипертоническая болезнь, заболевания лёгких и бронхиальная астма встречались в 2 раза чаще по сравнению с общей популяцией и составили 17 и 14% соответственно. Распространённость артериальной гипотонии достигала 21%.

Анализ паритета показал, что женщины имели достаточно большое число беременностей: более двух — 75% обследованных, пять и более — каждая четвёртая. При этом 70% женщин были первородящими. Такие данные свидетельствуют об отсутствии влияния опийной наркомании на фертильность. Более половины беременностей были прерваны путём искусственных абортов; частота самопроизвольных выкидышей не превышала популяционные показатели.

При изучении показателей осложнений беременности у женщин, употребляющих наркотики, в 4% случаях наблюдали угрозу прерывания беременности (в 2 раза ниже, чем в общей популяции), в 4% — ранний токсикоз, в 16% — гестоз (не превышали популяционные показатели). ЗРП заслуживает особого внимания — её диагностировали в 67% случаев (показатели согласуются с литературными данными).

При исследовании биоценоза родовых путей установлено, что их обсеменённость условно-патогенной флорой составила 62%, а патогенной — 21%; такую обсеменённость в условиях жаркого климата может считать обычной.

Течение родов у женщин-наркоманок не отличалось от такового в популяции в целом. Среди осложнений преобладали дородовое излитие вод (24%), слабость родовой деятельности (9% наблюдений), патологический прелиминарный период (7%), а также задержка последа и его частей и гипотоническое кровотечение (4%).

Частота оперативных вмешательств в родах также не отличалась от таковой в общей популяции. Ручное обследование матки было проведено у 12% рожениц, кесарево сечение — у 10% (преимущественно по поводу узкого таза), наложение акушерских щипцов — у 2%, перинеорафию осуществили у 17% женщин.

Заслуживает внимания оценка состояния новорождённых. Только треть всех детей родились без признаков внутриутробной гипоксии/асфиксии (оценка по шкале Апгар 8 баллов и более). В асфиксии средней степени родились 45% детей, тяжёлой степени — 25%. У 31%



детей обнаружены признаки внутриутробного инфицирования, у 33% — ЗРП (сочетание ЗРП с внутриутробным инфицированием — у 25% детей) и у 12% — нарушения гемоликвородинамики.

Показателен уровень младенческой заболеваемости. Он остаётся крайне высоким на протяжении первых 6 мес жизни, постепенно снижается к концу первого года, однако превышает таковой среди детей, рождённых здоровыми матерями.

Высокая заболеваемость плодов, новорождённых и детей первого года жизни вполне укладывается в наше представление об их био-социо-детерминированности:

- низкий социально-экономический уровень семей;
- резко сниженный нутритивный статус (низкий уровень потребления белка и полиненасыщенных жирных кислот);
- высокая экстрагенитальная заболеваемость (прежде всего анемия и нарушения сосудистого тонуса);
- большая обсеменённость родовых путей.

Полученные нами данные, как и данные литературы, свидетельствуют о наличии значимой корреляционной связи между употреблением наркотиков и высоким перинатальным риском. Однако данная связь только лишь коррелятивная, но не причинная. В проведённом нами исследовании показано опосредованное влияние наркотиков на перинатальные исходы вследствие ухудшения нутритивного статуса беременных. В связи с этим необходимо, во-первых, повышать питание беременных, употребляющих наркотики, во-вторых — обеспечить раннее наблюдение за данным контингентом беременных для своевременной диагностики и адекватного лечения развивающихся осложнений.

Установлено отсутствие морфологических признаков токсического поражения ткани плаценты. Кроме инволютивно-дистрофических изменений и нарушений маточного кровотока, других морфологических и морфометрических нарушений не обнаружено.

В более поздних исследованиях (Комарова Е.Е., 2008) установлено, что в московском мегаполисе героин — основной инъекционный наркотик, потребляемый беременными. Алкоголь и героин являются конкурирующими между собой психоактивными веществами. Большинство беременных, колющих героин (77,8%), до начала приёма наркотических препаратов систематически употребляли алкоголь (2–3 раза в неделю). С увеличением стажа героиновой зависимости



Рис. 3-2. Диаграмма распределения наркотиков, употребляемых впервые.

доля женщин, употребляющих алкоголь, достоверно снижалась — с 77,8 до 25%.

Первый опыт потребления наркотических веществ приходится на 13–18 лет (средний возраст $15,5 \pm 1,5$ лет) (рис. 3-2).

В качестве дебютных наркотиков 44,4% женщин указывали марихуану («травку»), 22,2% опрошенных — таблетки (экстази), а каждая третья (33,4%) первым пробовала героин. Стаж потребления героина составил $3,8 \pm 3,06$ лет. Основной путь употребления наркотика был парентеральный (путём внутривенных инъекций). На вопрос «Как часто вы употребляете героин?» 65,6% женщин ответили «несколько раз в неделю», а остальные — «раз в неделю». У 50% опрошенных были эпизоды наркотических отравлений в анамнезе. Среди причин, побудивших употреблять наркотические вещества, 25% опрошенных указали «просто так, за компанию», столько же анкетированных ответили «это стимулирует», а более чем каждая третья (36,1%) отметили «не могут жить без этого», остальные опрошенные затруднились дать ответ. На вопрос «Испытываете ли вы тягу к наркотическим препаратам?» 50% анкетированных дали положительный ответ, а оставшаяся половина ответила «не знаю».

Употребление героина во время беременности отрицали 61,1% женщин. Среди беременных, принимавших героин во время беременности, три респондентки отметили, что перестали употреблять героин в I триместре, одна беременная указала на прекращение его использования в 32 нед. Остальные не ответили на данный вопрос.

Среди героинзависимых беременных 13,9% анкетированных перенесли сифилис. Вирусный гепатит В и С был диагностирован у всех



беременных данной группы, т.е. в 100% случаев. У каждой пятой беременной (19,4%) обнаружена ВИЧ-инфекция.

Среднее количество беременностей среди потребителей героина составило $1,7 \pm 1,4$. У 22,2% обследованных было больше двух беременностей, при этом 77,3% женщин были первородящими.

Оценка течения беременностей затруднена, поскольку каждая третья женщина не состояла на диспансерном учёте по беременности (33,3%) либо встала на учёт в конце беременности (во II триместре — 44,4% беременных, а в III триместре — 22,2%).

Примечателен факт, что 22,2% респонденток-потребительниц героина планировали беременность!

Среди осложнений настоящей беременности плацентарную недостаточность диагностировали в 100% случаев. ЗРП выявили у 83,3% беременных, многоводие — у 41,7%, угрозу преждевременных родов — у 38,9%. Антенатальную гибель плода наблюдали у трёх беременных, употребляющих героин (8,3%), преимущественно в 28–32 нед гестации. Частота абдоминального родоразрешения составила 30,5%. Показаниями к оперативному родоразрешению послужили сочетание ЗРП и преждевременных родов (шесть случаев), полное предлежание плаценты (два случая), острая гипоксия плода (три случая). Все беременные родоразрешены в экстренном порядке. Отмечена высокая частота послеродовых гипотонических кровотечений — 22,2%, т.е. практически у каждой четвертой потребительницы героина. Проведение ручного обследования матки по поводу дефекта плаценты или полного плотного прикрепления плаценты потребовалось каждой седьмой женщине (13,9%).

Среди детей, родившихся от наркозависимых матерей, абстинентный синдром диагностирован у 87,9% младенцев. Неонатальная смертность составила 9,1% (три случая). Три женщины отказались от детей. Все трое детей страдали абстинентным синдромом, в тяжёлом состоянии были двое новорождённых.

На основании морфологического исследования плаценты и плацентарного ложа матки беременных-потребительниц героина сделаны следующие выводы.

- Для плацентарного ложа матки характерно отсутствие II волны инвазии цитотрофобласта.
- В плаценте обнаружены общепатологические изменения в виде умеренных инволютивно-дистрофических процессов, очагового

склероза ворсин хориона, развития синцитиальных узлов, пролиферации в сосудисто-капиллярных отделах центрального участка плацентарного диска.

- Инфекционные изменения, связанные с воздействием того или иного возбудителя, отмечались вдвое чаще по сравнению со здоровыми.
- Специфические морфологические изменения, обусловленные непосредственно приёмом героина, отсутствовали.

Весьма распространено потребление **гашиша** и **марихуаны** (первый изготавливают из пыльцы конопли, вторую — из её листьев). В результате действия содержащегося в конопле тетрагидроканнабинола развивается ЗРП. Установлена прямая зависимость веса и окружности головки плода от количества выкуренной марихуаны. Доказано, что выкуривание более 5 сигарет с марихуаной в неделю снижает вес плода примерно на 130 г (Серов В.Н. и соавт., 2001).

Действие **амфетаминов** сходно с кокаином. Они вызывают возбуждение, бессонницу и потерю аппетита. Амфетаминовые наркоманки обычно истощены и мало заботятся о своём здоровье. Этот вид наркомании для беременных особенно опасен. Амфетамины проходят через плацентарный барьер и воздействуют непосредственно на плод. Развивается ЗРП, масса новорождённого уменьшается в среднем на 225 г. Абстинентный синдром у новорождённого возникает при регулярном употреблении матерью амфетаминов (проявляется сонливостью и вялым сосанием).

ЛСД — синтетический галлюциноген, который создавался для лечения психических расстройств, однако пользоваться им стали в том числе и наркоманы. Его называют «элитным» наркотиком. Приём ЛСД не влияет на риск преждевременных родов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, преэклампсии, а также самопроизвольного аборта. Отдалённые последствия действия ЛСД на плод не изучались. Женщина находится в состоянии зависимости от психоактивного вещества, что представляет опасность для беременности и плода в целом.

Токсикоманки обычно вдыхают органические растворители, входящие в состав красок, смол, лаков. Наиболее распространён толуол. При длительном его употреблении снижается интеллект, развивается атрофия коры головного мозга. Есть сведения, что при применении толуола будущей матерью у ребёнка формируются пороки развития, характерные для детей матерей-алкоголичек: уплощение



переносицы, узкая верхняя губа, сращение век в углах глаз и т.д. Отмечают задержку физического и умственного развития, часто диагностируют психические нарушения. Нередко эти дети рождаются с очень маленькой головой или крошечными глазами, у них часто выявляют гидроцефалию.

Влияние лекарственных препаратов на плод

Вплоть до начала XX века учёные считали, что маточно-плацентарный барьер надёжно ограждает плод от всех вредоносных факторов. В связи с этим не придавалось большого значения тому, какие лекарственные препараты, в каком сочетании и в каком количестве получает беременная. Поскольку причины нарушения развития плода не анализировались, это усиливало убеждение об автономности патологических процессов у плода.

Это заблуждение было разрушено несколькими событиями. В 1941 г. австралийский врач Н.М. Грегг обнаружил **взаимосвязь между инфицированием краснухой в I триместре беременности и дефектами сердца, глаз, ушей плода**, т.е. врождённым синдромом краснухи. Продолжением истории разочарований стало начало применения лекарственных средств во время беременности. В 1960 г. **катастрофа от использования талидомида** потрясла не только медицинскую, но и всю мировую общественность. Влияние лекарства на развитие плода было, наконец, признано. Назначаемый как седативное и противорвотное средство в I триместре беременности, талидомид вызывал порок развития в виде уменьшения размеров конечностей у каждого третьего плода. Безопасность препарата устанавливали только на основании исследований на животных. В результате за несколько лет его применения, в течение которых о губительном эффекте известно не было, родилось несколько тысяч детей с уродствами. Талидомид оказался классическим тератогеном (от греч. *teratos* — монстр, урод).

В наши дни доказано, что многие лекарственные вещества, назначаемые во время беременности, проходят через плацентарный барьер и влияют на внутриутробное развитие плода и постнатальное состояние новорождённого.

Известно несколько вариантов перехода химических веществ через плаценту: ультрафильтрация, простая и облегчённая диффузия, активный транспорт и др. (Абрамченко В.В. и соавт., 2001).

Ультрафильтрация зависит от величины молекулярной массы химического вещества, происходит в тех случаях, когда молекулярная масса вещества не превышает 100 Да. Большинство лекарственных веществ, применяемых в акушерстве, имеет большую массу, и механизм проникновения у них другой. Однако молекулярная масса многих лекарств составляет 250–500 Да, и они проникают через плаценту довольно легко.

Диффузия означает переход вещества из области большей концентрации в область меньшей. С помощью такого механизма осуществляется трансплацентарный переход большинства липотропных лекарств. **Облегчённая диффузия** отличается от простой тем, что перенос химических соединений через плацентарную мембрану по градиенту концентрации осуществляют специальные носители — белки-ферменты. В результате скорость выше, чем при простой диффузии. Таким путём осуществляется, например, перенос аминокислот. **При активном транспорте** лекарственных веществ через плаценту их переносят специальные носители-молекулы. Эти процессы сопряжены с энзимной активностью плаценты и сопровождаются затратой энергии.

Плацента, в том числе ранняя, — метаболически активный орган, обладающий ферментными системами. Она содержит энзимы, способные изменять интенсивность переноса некоторых групп лекарств и катализировать биотрансформацию препаратов. Поэтому плацента выступает в качестве своего рода места конечной биохимической защиты от экзогенных веществ перед их поступлением в кровотока плода. Для переноса химических веществ имеет значение толщина плацентарной мембраны. В начале беременности её толщина относительно большая — 25 мкм, а в последний триместр беременности к моменту родов толщина эпителиального слоя трофобласта резко уменьшается до 2 мкм, что в значительной степени облегчает прохождение препаратов.

Различные заболевания (например, сахарный диабет, гестоз) существенно влияют на проницаемость плацентарной мембраны. Значительное влияние на трансплацентарный переход оказывает способность лекарственного средства связываться с белками крови. Чем выше способность его к подобному связыванию, тем медленнее оно проникает через плаценту.

До конца 70-х годов существовало заблуждение о том, что препарат, не проникающий через плаценту к плоду, безвреден и может



широко применяться для ante- и интранатальной терапии. В 1969 г. были опубликованы результаты экспериментальных исследований И.П. Романюгина, установившего, что введение беременным самкам крыс окситоцина и гидроксидиона натрия сукцината (известного под названиями «Виадрил» и «Предион») ухудшает ряд показателей жизнедеятельности плода, в то время как поступление этих препаратов непосредственно к плодам в матке не вызывает изменений в их состоянии. Автор полагал, что это обстоятельство объясняется отрицательным влиянием указанных препаратов на плаценту. Проведённые нами исследования биоэнергетики плаценты (Радзинский В.Е., Смалько П.Я., 2001) **подтвердили угнетение процессов дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях плаценты под влиянием внутривенного введения окситоцина. Менее вредным оказалось его подкожное введение.** Практически не вызывала изменений биоэнергетики стимуляция родовой деятельности внутривенным введением окситоцина на фоне серотонина, что можно объяснить электронно-донорными свойствами последнего и стимуляцией им адаптационных реакций через циклазные системы.

Таким образом, было показано, что критерий «проникает — не проникает» через плацентарный барьер не может быть основным. Процессы обезвреживания плацентой веществ, в том числе не проникающих к плоду через неё, нарушают в первую очередь митохондриальный аппарат, что приводит к снижению энергетического потенциала плаценты, особенно ранней. Вследствие этого развивается плацентарная недостаточность.

Значительно ухудшал биоэнергетику плода гидроксидиона натрия сукцинат (известный под названиями «Виадрил» и «Предион»), применявшийся с целью обезболивания родов. В то же время использование для обезболивания родов оксibuтирата натрия не только не приводит к нарушениям окислительно-восстановительных процессов в митохондриях плаценты, но даже несколько стимулирует их дыхательную активность.

Следует отметить, что, помимо трансплацентарного обмена лекарств, возможен и параплацентарный их переход (Кирюшенков А.П., Тараховский М.Л., 1990). Органы плода, особенно ЖКТ, сообщаются с амниотической полостью и наполняющей её жидкостью, поэтому присутствующие в ней лекарственные средства легко поглощаются плодом. Кишечник и почки участвуют в экскреции. Транспорт

веществ осуществляется не только через кровь матери и плода, но также через околоплодные воды и мочу плода.

По действию на плод лекарственные препараты подразделяются на три основные группы:

- не проникающие через плаценту, но оказывающие не прямое влияние на плод;
- проникающие трансплацентарно к плоду и нарушающие его гомеостаз;
- проходящие через плаценту и накапливающиеся в организме плода.

Необходимо отметить, что для веществ, способных проникать через плаценту, не существует пропорциональной зависимости токсичности от степени их проникновения.

Вещества, обладающие токсическим эффектом, могут быть классифицированы по их способности вызывать неспецифические и специфические токсические эффекты у плода.

Неспецифические реакции могут индуцировать большинство препаратов в случае превышения их дозировки. Вещества, проявляющие специфический эффект, воздействуют на развитие плода независимо от того, оказывают они токсическое действие на материнский организм или нет.

Специфические токсические действия препаратов подразделяют на эмбриотоксические, фетотоксические и тератогенные.

Эмбриотоксическое действие особенно сильно проявляется в первые 3 нед беременности за счёт влияния препарата на зиготу и бластоцисту. Подобным действием обладают некоторые антибиотики, а также гормоны (эстрогены и др.), цитостатики, барбитураты, сульфаниламидные препараты.

Фетотоксическое действие фармакологических препаратов проявляется в общем токсическом влиянии на плод или возникновении того или иного специфического побочного эффекта. Фетотоксическое действие препаратов может выражаться в виде как структурных, так и функциональных отклонений. Так например, индометацин, как и большинство НПВП, получаемых беременными в I триместре, ведёт к гипотрофии плода.

Тератогенное действие — свойство физического, химического или биологического фактора, в частности лекарственного средства,



вызывать нарушения процессов эмбриогенеза, приводящие к возникновению аномалий развития.

Характер порока зависит от срока гестации. Химические вещества могут существенно повлиять на развитие органов в период их интенсивного формирования. Некоторые авторы выделяют **«классический тератогенный период»**, когда тератогенный эффект веществ наиболее выражен (Larimore W.L., Petrie K.A., 2000). Это связано с тем, что определённое нарушение морфогенеза соответствует действию конкретного вещества на органы-мишени в период их интенсивного формирования. **«Классический тератогенный период» длится с 31-го по 71-й день от последней менструации (5–10 нед гестации)**, что соответствует началу формирования основных органов и тканей (от сердца и ЦНС до нёба и ушных раковин).

Действие некоторых химических веществ может быть замедленным, отсроченным, возможно наличие латентного периода длительностью несколько лет — от воздействия вещества на плод до обнаружения его эффекта.

Диэтилстильбэстрол — классический пример тератогена замедленного действия. С 1940 по 1971 г. 6 млн матерей и их детей подверглись действию этого эстрогена, назначаемого для лечения невынашивания и преждевременных родов. В 50-х годах прошлого века контролируемые исследования показали, что диэтилстильбэстрол не уменьшает риск самопроизвольного аборта, преэклампсии, преждевременных родов, невынашивания беременности, как и не повышает вообще вероятность рождения живого ребёнка. В конце 60-х выяснилось, что **у женщин, матери которых получали диэтилстильбэстрол, повышен риск развития аденокарциномы шейки матки и влагалища** (очень редкая форма рака в возрасте до 50 лет), а у мужчин — болезнью репродуктивной сферы (Энкин М.И. и соавт., 1999).

Необходимо учитывать, что тератогенное действие могут оказывать не только препараты, употребляемые во время беременности. Приём некоторых из них до зачатия может вызвать пороки развития плода. Например, ретиноиды — тератогены с длительным латентным периодом, могут повлиять на развитие плода даже в случае завершения курса их применения до зачатия.

Приём лекарственных средств отцом сказывается на гаметогенезе, может также вызвать пороки развития плода. К таким препаратам относят средства для наркоза, противоэпилептические средства,

диазепам, спиронолактон, циметидин. Например, приём диазепама отцом увеличивает риск незаращения верхней губы и/или нёба у будущего ребёнка. В сперме мужчин, получающих противоэпилептические средства, особенно фенитоин, обнаружены морфологически изменённые и малоподвижные сперматозоиды.

Термин «**тератогенность**» некоторые авторы используют довольно широко. Они вкладывают в это понятие все отклонения от нормы в процессе развития с момента оплодотворения до родов: смерть, уродства, задержку развития, функциональную недостаточность. Некоторые авторы выделяют «поведенческую тератогенность» (Вереина Т.Л., Матвеев А.Б., 2000). Она заключается в нарушении поведения, интеллекта, памяти в постнатальной жизни у человека, подвергшегося перинатальному (или неонатальному) воздействию ксенобиотиков, в том числе лекарств. Достоверно установлено отрицательное воздействие на поведение потомства этанола, ряда наркотических анальгетиков, фенитоина, половых гормонов. В экспериментах на животных выявлен значительный ряд фармакологических агентов, воздействие которых нарушает поведение в постнатальной жизни. К таким веществам относятся аминазин, галоперидол, дифенин, глюкокортикоиды, половые гормоны, ретинол, цитостатики. Эти вещества нарушают выработку условных рефлексов, приводят к взрывообразным вспышкам гиперактивности, нарушениям социального поведения.

Наиболее достоверную информацию о риске применения того или иного препарата дают прямые клинические наблюдения. Однако эти данные малочисленны. Клиническим наблюдениям должно предшествовать экспериментальное изучение свойств фармакологического препарата в опытах на лабораторных животных. Первичной основой для использования животных в биологических экспериментальных системах служит то обстоятельство, что известные основные химические препараты, тератогенные для человека, тератогенны для животных. Однако показано, что обратная взаимосвязь существует не всегда: вещество, безвредное для животных, не всегда безопасно для человека. Это связано с межвидовыми различиями, обусловленными разницей во внутренней чувствительности эмбриональных и фетальных процессов к проникновению химических веществ, скоростью эмбриогенеза, особенностями фармакокинетических факторов.

Несмотря на то что известно почти 1000 химических веществ, оказывающих тератогенный эффект на животных, **тератогенное действие доказано только для нескольких химических веществ, влияющих на**



человека. К ним относят алкоголь, химиотерапевтические препараты (антиметаболиты, алкилирующие средства), антиконвульсанты (триметадиион, вальпроевая кислота, фенитоин, карбамазепин), андрогены, варфарин, даназол, диэтилстильбэстрол, литий, ретиноиды, талидомид.

В 1991 г. начала работу международная комиссия ВОЗ по контролю применения лекарственных средств во время беременности. По её данным, 86% наблюдаемых женщин принимали лекарства по назначению врача (в среднем 2,9 препарата, от 1 до 15). По данным В.В. Абрамченко (1994), 80–90% женщин во время беременности принимают лекарства, 40–60% используют их в I триместре беременности, 25% принимают их длительное время.

Наши данные (2008) ещё более пессимистичны: **100% состоящих на учёте беременных получают лекарственные препараты в соответствии с регламентирующими документами.** Беда в том, что происходит это без доказательной базы по пользе этих медикаментов.

Сложнее обстоит вопрос с мультивитаминно-минеральными комплексами. Сами витамины не оказывают вредного влияния, однако сочетание большого количества витаминов и минералов сопровождается непредсказуемостью их взаимодействия и сочетанного влияния на плод. На XVIII Конгрессе FIGO (2006) эксперты докладывали о том, что «...на сегодня полезность витаминно-минеральных комплексов нельзя считать строго доказанной, несмотря на их широкое распространение». И не потому, что они вредны (таких данных нет), а в связи с тем, что в современном мире нет методик определения взаимодействия более чем трёх (!) ингредиентов. Поэтому установить, каким образом каждый из 10 витаминов влияет на девять других, а все вместе на минералы и наоборот — не представляется возможным. **Тем не менее за последние годы был проведён ряд исследований, проливающих свет на дискуссионный вопрос о применении витаминов** (подробнее см. главу VII «Возможности предгравидарной подготовки»).

И конечно, недопустимо назначение препаратов, не предназначенных для беременных, в том числе «Магне В6». Его получают от 27 до 32% беременных, несмотря на то что сама компания-производитель в аннотации к препарату не указывает, что он предназначен для лечения угрозы прерывания беременности.

Большинство врачей всего мира приняли решение прекратить бесконтрольное применение лекарств во время беременности.

Реализуются государственные программы, контролирующие применение лекарственных средств. Одним из шагов по организации безопасного лечения во время беременности стало обязательное введение специальной маркировки лекарственных средств. Маркировки содержат информацию о степени риска применения препарата во время беременности и уровне исследований, доказывающих его безопасность. Например, классификации, введённые правительством Австралии (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) и Федеральной службой США по контролю за производством, хранением и реализацией пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств (FDA — Food and Drug Administration), очень сходны и содержат пять основных категорий.

Категория А — препарат, который использовали большое количество беременных (в том числе и в контролируемых исследованиях) и женщин детородного возраста, при этом не существует обоснованных данных о том, что его использование привело к увеличению частоты пороков развития плода, не выявлено прямых или непрямых побочных эффектов на плод (пример: фолиевая кислота, левотироксин).

Категория В — исследование на животных доказало безопасность препарата, но отсутствуют данные клинических испытаний с участием людей, либо при исследовании на животных обнаружены побочные эффекты, которые не подтверждены в проведённых клинических испытаниях на людях (пример: амоксициллин).

Категория С — препарат, который вследствие фармакологического эффекта вызывает (или может вызывать) неблагоприятные побочные эффекты, но не вызывает пороков развития. Побочные эффекты могут быть обратимыми. Либо исследования на животных доказали опасность препарата, но клинические испытания с участием людей не проводились. Лекарственное средство данной категории следует назначать только в том случае, если польза от его применения превосходит потенциальный риск для плода (пример: нифедипин, омепразол).

Категория D — препарат, который вследствие фармакологического эффекта вызывает (или может вызывать) необратимые неблагоприятные побочные эффекты, пороки развития. Либо исследования доказали опасность препарата для людей, но, несмотря на это, возможно применение препарата по жизненным показаниям, когда более безопасные препараты неэффективны (пример: фенитоин, пропиолтиоурацил).



Категория X — исследования на животных или опыт применения у людей указывают на большую опасность препарата, которая более значима, чем любая возможная польза от его применения во время беременности. Препарат противопоказан беременным и женщинам, у которых беременность может наступить (пример: варфарин, талидомид).

Влияние на плод отдельных групп препаратов, принимаемых во время беременности

Антигипертензивные препараты

Некотрые авторы рекомендуют начинать медикаментозную терапию при диастолическом артериальном давлении выше 100 мм рт.ст.

К наиболее употребляемым средствам относят **центральные нейротропные гипотензивные средства**: метилдопу (зарегистрированную под названием «Допегит») и клонидин (например, «Клофелин») (категория В). Механизм их действия не совсем обычен. Они оказывают частичный центральный α -агонистический эффект и в то же время тормозят симпатическую активность на уровне преганглионарных симпатических окончаний. В связи с тем, что на фоне данных препаратов уменьшается экскреция ионов натрия и воды, целесообразно сочетать их назначение с диуретиками. Следует учитывать, что при высоких дозировках плод способен кумулировать препараты, что может понизить возбудимость его ЦНС, вызвать депрессивное состояние. Опасные осложнения — развитие аутоиммунной гемолитической анемии, поражение печени при длительном применении препаратов.

Ганглиоблокаторы — гексаметония бензосульфонат («Бензогексоний»), азаметония бромид («Пентамин») и др. — всё реже применяются в акушерстве. Их следует применять с осторожностью из-за возможного ухудшения маточно-плацентарного кровообращения. Описаны случаи смерти плода в связи с гипоксией.

Симпатолитики — резерпин, раувольфии алкалоиды («Раунатин») — нарушают передачу возбуждения на уровне пресинаптической мембраны адренергических волокон. При длительном применении возможно истощение катехоламинов в головном мозге, что ведёт к угнетению ЦНС плода, сонливости, депрессии новорождённого.

Препараты этой группы могут вызывать ЗРП. Во время беременности применять с большой осторожностью.

β-Адреноблокаторы — пропранолол (например, «Анаприлин», «Обзидан»), атенолол, метопролол (категория С) — обладают структурным сходством с эндогенными катехоламинами, связываются с рецепторами постсинаптических мембран. Следует избегать их применения в I триместре и за несколько дней до родов в связи с возможными побочными эффектами. Препараты данной группы вызывают снижение почечного кровотока и падение гломерулярной фильтрации. Вызывают тормозящий эффект адреномиметиков, соответственно, могут привести к преждевременным родам, ухудшают маточно-плацентарное кровообращение, что чревато ЗРП. Оказывают действие на плод в виде развития брадикардии, гипогликемии, желтухи, угнетения дыхания новорождённого.

Вазодилататоры. Различают венозные, артериоларные и смешанные вазодилататоры. К типичным венозным вазодилататорам относится нитроглицерин. Он снижает артериальное давление у матери, улучшает фетоплацентарное кровообращение, считают, не снижает артериальное давление плода. Однако препарат отнесён к категории С. Рекомендуют его применять только во время родов. Гидралазин (например, «Апрессин») (категория С) — артериоларный вазодилататор. У женщин он может вызывать тахикардию, стенокардию, нарушение функции ЖКТ, сопровождающееся рвотой. Некоторые авторы утверждают, что препарат не оказывает отрицательного влияния непосредственно на плод. Диазоксид («Гиперстат») — тиазидиновое производное, обладает сосудорасширяющим действием. Препарат при переходе через плаценту тормозит секрецию инсулина плодом, что может вести к длительной гипергликемии.

Блокаторы кальциевых каналов препятствуют входу ионов кальция в клетку через потенциалозависимые каналы цитоплазматической мембраны. В результате этого вещества данной группы оказывают расслабляющее действие на сосуды, ЖКТ, мочевыводящие пути, матку. Различают следующие химические группы блокаторов кальциевых каналов:

- фенилалкиламины: верапамил (например, «Финоптин», «Изоптин»);
- бензодиазепины: дилтиазем;
- дигидропиридины: нифедипин (например, «Фенигидин», «Коринфар», «Кордафен»), никардипин, нимодипин, исрадипин;



- дифенилпиперазины: циннаризин, лидофлазин;
- производные тетралина: мибефрадил.

Накоплен опыт применения данных препаратов во время беременности при гипертензивных состояниях, преждевременных родах, асимметричной форме ЗРП. Однако к использованию этих лекарств необходимо относиться крайне осторожно. Действие их на плод изучено недостаточно. Большинство препаратов этой группы относятся к категории С. Известно негативное действие на плод при применении больших дозировок в связи с ухудшением маточного кровотока.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента предотвращают превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который вызывает вазоспазм, способствует высвобождению альдостерона. Препараты данной группы (каптоприл, саралазин) противопоказаны в течение всей беременности, так как их приём приводит к ЗРП, маловодию, поражению почек плода.

Лекарственные растения. Антигипертензивной активностью обладают лекарственные растения: боярышника цветки, пустырника трава, сушеницы трава, ромашки цветки, тмина семена, валерианы корень, омелы белой трава. Их необходимо применять в виде сборов. Существуют биологически активные добавки (БАД), нормализующие артериальное давление. К ним относятся: циркулин, боярышник, гипотензин плюс (Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А., 2002).

Диуретики. Мочегонными средствами называют вещества, увеличивающие выведение из организма мочи и уменьшающие содержание жидкости в тканях и серозных полостях. Назначают диуретики только по строгим показаниям, особенно при гестозе. Необходимо руководствоваться выраженностью нарушений концентрационной и выделительной функции почек, наличием симптомов перегрузки правых отделов сердца (Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А., 1998). Применяются препараты всех трёх групп, однако следует помнить, что производные спиронолактона (категория С) противопоказаны при исходной почечной недостаточности, не рекомендуют их применение до 12 нед беременности. Триамтерен (категория С) следует назначать только по строгим показаниям. Длительная терапия тиазидными диуретиками может привести к значительным нарушениям электролитного баланса у матери и плода. Гидрохлортиазид (категория D) при беременности противопоказан.

Применение салуретиков перед родами может вызвать гипербилирубинемия у новорождённого. Некоторые авторы рекомендуют избегать назначения фуросемида (категория С) во время беременности. Чем меньше срок гестации, тем выраженнее задержка фуросемида у плода. Обнаружились и отдалённые последствия применения фуросемида, который действует как поведенческий тератоген, вызывая повышенную раздражительность и возбудимость детей.

Необходимо учитывать, что, по данным нескольких контролируемых исследований, применение диуретиков во время гестоза не только не улучшает отдалённые результаты, но и может ухудшить прогноз родов.

Следует обратить внимание на большой спектр растительных диуретиков, токсический эффект которых выражен гораздо меньше. Мочегонными свойствами обладают листья брусники, ортосифона тычиночного, толокнянки, цветки василька синего. При отёках беременных рекомендуют применение сборов, содержащих также листья и почки берёзы, корень солодки, ягоды брусники, траву хвоща полевого, листья вахты трёхлистной, измельчённые плоды шиповника. Возможно применение БАД (Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А., 2002).

Противовоспалительные препараты

Наиболее распространённая группа — **нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)**. Эта группа препаратов обладает анальгетическими и жаропонижающими свойствами и особенно выраженной противовоспалительной активностью. К препаратам этой группы относят ряд производных фенилпропионовой, фенилуксусной кислот (ибупрофен, диклофенак — категория В), соединения, содержащие индольную группу (индометацин — категория С), препараты пиразолонового ряда (фенилбутазон — категория С).

Нередко эти лекарства беременные применяют при самолечении в различные сроки беременности, не отдавая себе отчёт о возможных последствиях. Препараты данной группы, за редким исключением, противопоказаны в III триместре беременности (переходят в категорию D) из-за опасности преждевременного закрытия артериального протока (Larimore W.L., Petrie K.A., 2000). В ближайшие часы после введения препаратов данной группы снижаются пульсационные показатели сосудов плода (Kramer W.B., Saade G.R., Belfort M.A., 2000; Sawdy R.J., Lye S., Fisk N.M., 2003). Приёма НПВП также необ-



ходимо избегать в ранние сроки беременности, так как они обладают эмбриотоксическим действием, могут приводить к гипоплазии левого желудочка, дефектам межжелудочковой перегородки.

Наиболее безопасным средством данной группы можно считать **ацетилсалициловую кислоту**. На основании результатов контролируемых исследований ацетилсалициловая кислота в малых дозах (до 100 мг/сут) безопасна во II и III триместрах беременности (Grab D., Paulus W.E., Erdmann M., 2000). **Ранее считали, что приём ацетилсалициловой кислоты приводит к внутренним кровоизлияниям плода, однако этот факт в настоящее время в научных исследованиях не подтверждён** (Parker C. R.Jr., Hauth J.C., Goldenberg R.L., 2000).

Проведённое многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (CLASP) по профилактическому применению малых доз ацетилсалициловой кислоты (60 мг) у беременных группы высокого риска развития акушерской и перинатальной патологии с отягощённым акушерским и соматическим анамнезом показало, что длительное назначение малых доз ацетилсалициловой кислоты начиная со второй половины беременности не оказывало влияния на частоту развития гестоза и гестационной гипертензии. Одновременно **назначение таких малых доз способствовало снижению частоты тяжёлых форм этих осложнений; отмечалась чёткая тенденция к пролонгированию беременности, снижению частоты преждевременных родов и рождения маловесных детей** (Вихляева Е.М. и соавт., 1997).

Нами (Оразмурадов А.А., 2003; Мурашкин В.В., 2004) накоплен опыт применения микродоз ацетилсалициловой кислоты у пациенток с угрозой раннего самопроизвольного выкидыша, а также с экстрагенитальными заболеваниями начиная с ранних сроков гестации. Включение в комплекс профилактических и лечебных мероприятий **первичной плацентарной недостаточности микродоз ацетилсалициловой кислоты способствовало улучшению кровотока в микрососудах, коррекции тканевой гипоксии и подавлению апоптоза**.

Несмотря на то что частота развития гестозов у женщин с отягощённым течением настоящей беременности не снижалась, отмечалось достоверное снижение их тяжести на фоне приёма микродоз ацетилсалициловой кислоты с ранних сроков гестации. В малых дозах ацетилсалициловая кислота воздействует на соотношение простагландин/тромбоксан, избирательно ингибирует синтез тромбоксана, влияя таким образом на агрегационные свойства крови и микроцир-

куляцию. Ацетилсалициловая кислота блокирует циклооксигеназу эндотелиальных клеток, в которых синтезируется простаглицлин. Также описаны мембраностабилизирующие эффекты ацетилсалициловой кислоты (Фролов В.А., 1986).

В последние годы всё большее внимание специалистов направлено на новую группу НПВП — **селективные ингибиторы циклооксигеназы-2**. К ним относят целекоксиб, валдекоксиб, рефекоксиб. Их преимущества по сравнению с классическими НПВП заключаются в значительно меньшей токсичности, меньшем влиянии на плод, высокой эффективности. В 2002 г. было проведено контролируемое исследование по сравнению безопасности применения селективного ингибитора циклооксигеназы-2 целекоксиба с неселективным НПВП индометацином. По данным исследования, целекоксиб значительно безопаснее индометацина (Stika C.S., Gross G.A., Leguizamón G., 2002).

Существует предположение, что селективные НПВП можно применять для лечения преждевременных родов. Исследования *in vitro* подтверждают их выраженную токолитическую активность (Энкин М., Крейс М.Дж., Ренфрю М. и др, 1999).

Необходимо учитывать, что существуют **лекарственные растения** и **БАД**, обладающие противовоспалительными свойствами. Например, масло примулы вечерней облегчает боль и снижает проявления воспаления, успокаивающе влияет на нервную систему. Его препараты рекомендуются при острых и особенно хронических, длительно текущих воспалительных процессах, обостряющихся во время беременности, в том числе ИППП, инфекций органов дыхания и мочевого выведения. В перинатальном аспекте перспективно их длительное применение в сочетании с антиоксидантами (витамин Е в виде суммы токоферолов) при плацентарной недостаточности, обусловленной или сочетающейся с хронической инфекцией, а также длительной интоксикацией (Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А., 2002).

Глюкокортикоиды. Системное применение глюкокортикоидов безопасно только при надпочечниковой недостаточности у матери в случае применения дозировок, близких к физиологическим. Глюкокортикоиды отнесены к категории С, т.е. для их назначения необходимы веские причины (системные заболевания соединительной ткани, гормонозависимая бронхиальная астма). Иногда терапевтическому эффекту препаратов для матери уделяют больше внима-



ния, чем риску дисморфогенеза плода. Однако следует помнить, что длительный приём преднизолона и других глюкокортикоидов, помимо аномалии развития соединительной ткани, может вести к ЗРП.

При длительном применении преднизолона (категория В) в III триместре беременности у новорождённого могут развиваться гипогликемия, адреналовые кризы. Описаны случаи мертворождения при приёме женщиной кортизола в течение всей беременности (на аутопсии у плода обнаружена атрофия коры надпочечников).

Для профилактики болезни гиалиновых мембран назначают глюкокортикоиды незадолго до родов. Максимальный эффект развивается, если ребёнок рождается не раньше чем через 24 ч и позднее чем через 7 дней после начала лечения (Энкин М., Крейс М.Дж., Ренфрью М. и др., 1999). Глюкокортикоиды снижают опасность развития не только респираторных заболеваний, но и некоторых других форм неонатальной патологии. Риск внутрижелудочковых гематом уменьшается вдвое после применения глюкокортикоидов. Положительный эффект развивается при некротическом энтероколите.

Фитогормоны, в частности корень солодки, оказывают глюкокортикоидоподобное, иммуномодулирующее, противовоспалительное действие и могут применяться для предгравидарной подготовки и во время беременности, что позволяет снизить дозу назначаемых глюкокортикоидов (Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А., 2002).

Антигистаминные препараты

Гистамин играет важную роль в процессе развития плода. Он легко проникает через плацентарный барьер, обеспечивает нормальные условия для имплантации и развития зародыша, так как способствует превращению клеток стромы эндометрия в децидуальную ткань. Путём изменения проницаемости мембран он регулирует процессы обмена между матерью и плодом, органогенез. Именно поэтому к назначению антигистаминных препаратов во время беременности следует относиться с особой осторожностью.

В литературе описаны данные о тератогенности антигистаминных препаратов. Меклизин и циклизин (в настоящее время регистрация этих препаратов в РФ подтверждена) могут вызвать у плода стеноз привратника, синдактилии, атрезию анального отверстия, гипо-

плазию лёгких, мочевого пузыря, почек, гидроцефалию. При применении их в ранние сроки беременности развивается резорбция плода. Частота аномалий составляет 5% по сравнению с 1,5% в общей популяции.

Приём матерью дифенгидрамина (например, «Димедрола») незадолго до родов может привести к возникновению у ребёнка генерализованного тремора, диареи через несколько часов после рождения (проявление интоксикации дифенгидраминам). В случае длительного применения дифенгидрамина у новорождённого может возникнуть абстинентный синдром (симптомы — беспокойство, повышенная возбудимость, судороги).

Противодиабетические средства

Вредное влияние на плод антидиабетических препаратов установить сложно, поскольку сахарный диабет сам по себе приводит к аномалиям развития плода.

Инсулин (категория В) имеет большую молекулярную массу и почти не проникает через плацентарный барьер. Влияние на плод инсулина минимально. Во время беременности женщины с сахарным диабетом должны применять инсулин. В последнее время появились сведения о повышении риска возникновения пороков сердца у детей на фоне инсулинотерапии, однако необходимы более глубокие исследования (Kallen B.A., Olausson P., 2003).

Уровень перинатальной смертности при применении сульфаниламидных гипогликемических средств высокий: 63% при применении хлорпропамида (категория D), 23% на фоне лечения толбутамидом (категория D) (Вереина Т.Л., Матвеев А.Б., 2000). Нарушаются процессы имплантации, отмечают резорбцию плода, остановку роста. В 6–13% случаев наблюдают аномалии развития: микрофтальм, анофтальмия, катаракта, анэнцефалия. Применение данных препаратов во время беременности противопоказано. Также следует отказаться от глибутида, глипизида, метформина, репаглинида (Larimore W.L., Petrie K.A., 2000).

Добиться основной цели в решении актуальной проблемы «диабет и беременность» — нормогликемии — и уменьшения дозы инсулина и производных сульфаниламидов можно с помощью растительных препаратов (фасоли створки, черники листья, лопуха корень измельчённый, овса солома резаная, льна семена, крапивы двудомной лис-



тья, берёзы листья, одуванчика корень, зверобоя трава, земляники листья, заманихи высокой корень, хвоща полевого трава, шиповника плоды, череды трава, девясила корень, ромашки цветы, мяты перечной листья).

Противоинфекционные средства

Большинство противоинфекционных средств отрицательно влияют на плод, поэтому во время беременности используют лишь ограниченное их число. При назначении данных препаратов необходимо особенно тщательно учитывать соотношение пользы для матери и риска для плода.

Антибиотики. Наиболее безопасны для плода антибиотики группы пенициллинов (пенициллин, ампициллин, оксациллин, диклоксациллин, амоксициллин), макролидов (джозамицин) и группы цефалоспоринов (цефалексин, цефалотин, цефалоридин) (Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А., 1998).

Пенициллин (категория В) достаточно легко проникает через плаценту (25–75%). Из крови плода вещество быстро поступает в ткани. По данным экспериментальных исследований и клинических наблюдений, пенициллин безопасен для плода. Однако в экспериментальных исследованиях на животных показано эмбриотоксическое действие при совместном применении пенициллина и сульфаниламидов в виде деформации конечностей, разрыва передней брюшной стенки, микрофтальмии, гидронефроза.

Ампициллин (категория В) способен накапливаться в амниотической жидкости при снижении его концентрации в крови плода. Целесообразно назначение ампициллина при хориоамнионите. Препарат не обладает ни тератогенным, ни эмбриотоксическим действием.

Цефалоспорины (категория В) различны по фармакологическим свойствам. Цефалотин и цефалоридин быстро проходят через плаценту (до 100%), цефалексин проникает в меньшей степени (40%). Препараты назначают с целью лечения инфекций плода. В результате приёма цефалоспоринов возможно развитие гипопротромбинемии из-за нарушения обмена витамина К (повышается риск кровотечений).

Имипенем — широко распространённый β -лактамный антибиотик. Не обладает фетотоксическим и тератогенным действием.

Эритромицин (категория В) относят к группе макролидов. Относительно безвреден. Проникает через плаценту в незначительной степени (10–12%). Однако следует иметь в виду, что эритромицин способен накапливаться в печени плода, гепатотоксичен. Исключение — эритромицина эстолат (категория Х), который ввиду гепатотоксичности противопоказан при беременности.

Левомецетины медленно выводятся из организма плода, оказывают тератогенное, эмбриотоксическое действие. В экспериментах на животных под влиянием левомицетина развивались анофтальмия, гидронефроз, а также отмечено снижение массы тела. Применение левомицетина во время беременности опасно из-за возможности развития у плода «серого» синдрома, связанного с нарушением процесса глюкуронизации в печени.

Индекс проницаемости плаценты для тетрациклинов 25–70%. К данной группе относятся тетрациклин (категория D), доксициклин (категория D) и др. В экспериментах на животных показано, что эти препараты накапливаются в костной ткани, закладках зубов. Отмечены деформация конечностей, снижение массы тела, гибель плода, гидронефроз. Тетрациклины могут вызывать жировую дистрофию печени, нарушения синтеза белка. Применение тетрациклинов во время беременности противопоказано.

Аминогликозиды в различной степени способны проходить плацентарный барьер. Индекс проницаемости амикацина (категория С) и стрептомицина (категория D) равен 100%, канамицина (категория D) — 20–50%. Аминогликозиды обладают ототоксичностью, нефротоксичностью, наиболее опасен стрептомицин. Антибиотики этой группы максимально токсичны при приёме препаратов с 12 по 20 нед беременности. Аналогичными свойствами обладают и гентамицин (категория С), тобрамицин (категория С), сизомицин. Аминогликозиды во время беременности противопоказаны.

Необходимо уделять больше внимания лекарственным средствам растительного происхождения и БАД. Например, стабилизированный кислород — природный биоцид с широким спектром действия. Он воздействует на многие виды бактерий, простейших и паразитов, его можно использовать в комплексной терапии инфекционных заболеваний при беременности. Внутренний слой коры дерева По д'Арко (муравьиного дерева) содержит биологически активные вещества, обладающие антибактериальными, антигрибковыми и иммуно-



корректирующими свойствами (Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А., 2002).

Противогрибковые препараты (нистатин, миконазол) при местном применении у беременных не оказывают эмбриофетотоксического действия. Однако последствия системного использования препаратов изучены мало, поэтому их не рекомендуют к применению. Разрешен к применению в I триместре антимикотик сертаконазол («Залаин»).

Сульфаниламидные препараты преодолевают плацентарный барьер и проникают к плоду. Они вытесняют билирубин из связи с белком, усиливая желтуху и увеличивая опасность билирубиновой энцефалопатии. Наибольшую опасность для беременных представляют сульфаниламиды пролонгированного действия. Противопоказаны во время беременности комбинированные препараты, содержащие триметоприм (категория С), который нарушает синтез фолиевой и нуклеиновых кислот в тканях плода.

Также во время беременности противопоказаны **фторхинолоны** (категория С): офлоксацин, ципрофлоксацин.

Нитрофураны (категория В) проникают через плаценту и накапливаются в околоплодной жидкости в ограниченном количестве. Они могут вызвать гемолиз у плода вследствие нарушения работы глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы. Не рекомендуют назначать нитрофураны в I триместре, в конце беременности и в родах.

Метронидазол (например, «Трихопол», «Клион») — антипротозойное средство. Легко преодолевает плацентарный барьер и проникает к плоду. В экспериментах на животных и в клинических наблюдениях не отмечены фетотоксические влияния; полагают, что метронидазол безопасен. Однако получены данные о способности метронидазола угнетать некоторые печёночные ферменты плода, также существуют сведения о тератогенной его активности (Nardiello S., Pizzella T., Ariviello R., 2002). Препарат противопоказан в I триместре беременности.

Противотуберкулёзные средства вызывают серьёзные поражения плода. При применении в I триместре беременности гидразидов изоникотиновой кислоты (тубазида, изониазида) возникают грубые аномалии развития плода (анэнцефалия, пороки сердца, гидроцефалия, эктопия мочевого пузыря, гипоспадия, заращение анального

отверстия и др.). Препараты данной группы нейротоксичны (вызывают нейроплегию).

Противовирусные препараты. Среди противовирусных препаратов наиболее приемлем ацикловир (категория С), однако его назначают по строгим показаниям. Количество возможных последствий от его приёма уменьшается по мере увеличения срока беременности. При ВИЧ-инфекции используют зидовудин (категория С) с 14-й недели гестации.

В отношении иммуномодуляторов до настоящего времени нет ни одного проведённого с позиций доказательной медицины исследования, подтверждающего их положительный эффект.

Другие группы

Сердечные гликозиды легко проникают через плацентарный барьер. Во время их приёма концентрация вещества в плазме матери и плода одинаковая. Однако полагают, что плод обладает повышенной резистентностью к сердечным гликозидам. Некоторые авторы утверждают, что в I триместре беременности дигитоксин и дигоксин (категория В) оказывают выраженное влияние на плод, вызывая брадикардию (Ford A., 2001).

Данных о тератогенном действии сердечных гликозидов не найдено.

Антикоагулянты. Во время беременности риск возникновения тромбозов повышается, поэтому вопрос о применении антикоагулянтов остаётся актуальным. Длительное время препаратом выбора во время беременности считали гепарин (категория В). В силу своей высокой молекулярной массы он практически не проникает через плацентарный барьер и, следовательно, не оказывает непосредственного влияния на плод (Gohlke-Bargwolf C., 2001). Возможно его применение при любом сроке беременности. Тем не менее его использование сопряжено с неудобствами — при продолжительном введении необходим контроль времени свёртывания крови в связи с риском тромбоцитопении. По этой причине некоторые авторы предлагают использовать низкомолекулярный гепарин, он лишён недостатков, свойственных гепарину (Eldor A., 2002).

В качестве профилактического антиагрегантного средства во II и III триместре беременности возможно применение малых доз ацетилсалициловой кислоты.



С целью профилактики тромботических осложнений рекомендуют назначать экстракт черники. Он содержит более 15 различных антоцианозидов, которые улучшают функционирование клеточных мембран, предотвращают агрегацию кровяных телец, препятствуя образованию тромбов, разрушению коллагена, укрепляющего стенки кровеносных сосудов. Экстракт черники обладает также антиоксидантными свойствами, что позволяет использовать оба этих эффекта при нарушениях тонуса сосудов и гипоксии (Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А., 2002).

Противорвотные средства. Лечение необходимо начинать с препаратов витамина В₆ (категория А) (пиридоксин, пиридоксаль фосфат). В случае неэффективности применяют относительно безопасный препарат метоклопрамид. Доксиламин и меклозин («Аминазин») противопоказаны в последние недели беременности. Данные препараты могут вызвать пороки развития плода.

Противосудорожные средства. Среди антиконвульсантов наиболее безопасна сернокислая магнезия. Она не оказывает эмбриофетотоксического действия. Сульфат магния — препарат выбора при лечении эклампсии. При эпилептических судорогах возможно применение карбамазепина, клоназепама, этосуксимида (категория С). Для данных препаратов доказан тератогенный эффект (поражают нервную трубку плода, повышают риск кровотечений у плода). Противопоказаны вальпроевая кислота, фенитоин, фенобарбитал в связи с выраженными тератогенными свойствами.

Седативные и снотворные средства. Наиболее приемлемы из этой группы препаратов бупирон и золпидем. Необходимо отказаться от применения бензодиазепинов (диазепама, оксазепама, хлордиазепоксида). Они повышают риск развития пороков развития плода (расщепление верхнего нёба, верхней губы, нарушение нервного развития), могут вызвать лекарственную депрессию плода, новорождённого. Длительное применение высоких доз данных препаратов при доношенной беременности может привести к лекарственной зависимости у плода. Барбитураты противопоказаны (см. выше «Противосудорожные средства»).

Седативным и снотворным эффектом обладают многие лекарственные растения. Их можно применять в том числе с целью обезболивания родов. В сборы включают мяты перечной листья, вахты трёхлистной листья, валерианы корень, хмеля соплодия, ромашки цветки, тмина семена, фенхеля плоды, пустырника траву. Рекомендуют

назначение БАД (кава-кава, масло примулы вечерней, экстракт гинкго билоба, готу кола) (Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А., 2002).

Антидепрессанты. Многие антидепрессанты относят к тератогенам, в том числе amitриптилин (категория D), кломипрамин (категория C), имипрамин (категория D), нортриптилин (категория D). Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) противопоказаны во время беременности. Относительно безопасен флуоксетин — ингибитор обратного захвата серотонина. Его можно применять в I триместре беременности. Применяют также новые антидепрессанты сертралин (категория B), пароксетин (категория B) (данные об их влиянии на риск врождённых пороков развития плода пока отсутствуют).

Практически любое лекарственное средство оказывает влияние на развитие плода (прямо или опосредованно через материнский организм). Фармакологическое и тератогенное действие большинства лекарств на плод изучено недостаточно. В связи с этим к препаратам необходимо относиться как к потенциально опасным.

В условиях нарастающей полипрагмазии (необоснованного назначения комбинаций лекарственных веществ) необходимо помнить, что даже вне беременности назначение 1–5 препаратов приводит к развитию нежелательных эффектов у 5% пациентов, а при одновременном применении 15 медикаментов осложнения наблюдают у 54% больных. Беременность усугубляет данную ситуацию.

При назначении лекарственных средств беременным клиницисты должны следовать таким рекомендациям (Larimore W.L., Petrie K.A., 2000).

- Стараться избегать назначения любых лекарств во время I триместра беременности.
- Отдавать предпочтение монотерапии, используя препараты короткого действия.
- По возможности применять местное лечение.
- Использовать минимальные дозы наиболее безопасного препарата.
- Назначать лекарственное средство, если польза от его применения превосходит возможный риск для плода.

Врач, назначая лекарства беременной, берёт на себя большую ответственность за жизнь, здоровье матери и её ребёнка (табл. 3-1, табл. 3-2).

Лекарственные средства и беременность

Группа препаратов	Безопасны	Относительно безопасны	Опасны, но польза может преобладать над риском	Противопоказаны
Анальгетики	Парацетамол	Гидрокодон ^(a) Гидроморфон ^(a) Диклофенак ⁽⁶⁾ Ибупрофен ⁽⁶⁾ Кетопрофен ⁽⁶⁾ Морфин ^(a) Напроксен ⁽⁶⁾ Оксикодон ^(a) Пироксикам ⁽⁶⁾ Сулиндак ⁽⁶⁾ Фентанил ^(a)	Ацетилсалициловая кислота ⁽⁶⁾ Индометацин ⁽⁶⁾ Кеторолак ⁽⁶⁾ Кодеин ^(a) Набуметон ⁽⁶⁾ Оксапрозин ⁽⁶⁾ Трамадол Этодолак ⁽⁶⁾	
Антидепрессанты		Амфebutамон Пароксетин Сертралин Флуоксетин	Амитриптилин Венлафаксин Дезипрамин Доксепин Имипрамин Нефазодон Нортриптилин Тразодон	Ингибиторы MAO
Антикоагулянты/ антиагреганты		Гепарин ⁽ⁿ⁾ Далтепарин ^(a) Дипиридамол Тиклопидин Эноксапарин ⁽ⁿ⁾	Ацетилсалициловая кислота ⁽⁶⁾	Варфарин

Группа препаратов	Безопасны	Относительно безопасны	Опасны, но польза может преобладать над риском	Противопоказаны
Антимикробные средства	Амфотерицин В Клотримазол (местно) Миконазол (местно) Нистатин Нитрофурантоин Пенициллины Пенициллины с ингибиторами β-лактамаз Цефалоспорины Эритромицин Джозамицин («Вильпрафен»)	Азитромицин Азтреонам Ацикловир Ванкомицин Имипенем/циластатин Кларитромицин Клиндамицин Метронидазол ⁽¹⁷⁾ Хлорамфеникол ⁽¹⁸⁾	Аминогликозиды Изониазид ^(e) Итраконазол Кетоконазол (системное применение) Миконазол (системное применение) Пентамидин Пиразинамид ^(e) Рифампицин ^(e) ТМП/СМК ^(a) Флуконазол Этамбутол ^(e)	Доксициклин Тетрациклин Норфлоксацин Офлоксацин Ципрофлоксацин
Гиполипидемические средства		Колестипол ^(ж) Холестирамин ^(ж)	Гемфиброзил	Ловастатин Правастатин Симвастатин Флувастатин
Гормональные препараты			Глюкокортикоиды ⁽³¹⁾ (системное применение) Прогестагены ⁽⁴¹⁾	Пероральные контрацептивы Эстрогены

Группа препаратов	Безопасны	Относительно безопасны	Опасны, но польза может преобладать над риском	Противопоказаны
Диуретики ⁽ⁿ⁾			Амилорид Буметанид Гидрохлортиазид Индапамид Метолазон Спиринолактон Торасемид Триамтерен Хлорталидон Хлортиазид Фуросемид Этакриновая кислота	
Желудочно-кишечные средства	Антацидные средства Аттапулгит Каолин/пектин Лоперамид Метоклопрамид Подорожника семя	Висмута субсалицилат Дицикловерин Докузат натрия Казантранол Лансопризол Омепразол Сенна Симетикон Сукральфат Фенолфталеин Цизаприд Блокаторы H ₂ -рецепторов гистамина		Мизопростол

Группа препаратов	Безопасны	Относительно безопасны	Опасны, но польза может преобладать над риском	Противопоказаны
Препараты для лечения бронхиальной астмы		Беклометазон (ингаляционное применение) Ипратропия бромид Кромолин Недокромил Орципреналин ^(м) Пирбутерол ^(м) Сальбутамол ^(м) Флунизолид (ингаляционное применение) Сальметерол ^(м) Теофиллин Триамцинолон (ингаляционное применение)		
Противокашлевые средства		Декстрометорфан	Гвайфенезин Псевдоэфедрин Фенилпропанол-амин	

Группа препаратов	Безопасны	Относительно безопасны	Опасны, но польза может преобладать над риском	Противопоказаны
Противорвотные средства	Доксиламин ^(а) Меклозин ^(а) Метоклопрамид Пиридоксин	Гранисетрон Дименгидринат ^(а) Ондансетрон Прометазин Прохлорперазин Скополамин Триметобензамид		
Противосудорожные средства ^(и)	Магния сульфат ^(о)		Габапентин Карбамазепин Клоназепам ламотригин Этосуксимид	Вальпроевая кислота Примидон Фенитоин Фенобарбитал
Сахаропонижающие средства	Инсулины	Акарбоза Метформин	Глибенкламид ^(а) Глипизид ^(а)	
Сердечно-сосудистые средства		Атенолол ^(н) Гидралазин Дигоксин Доксазозин Клонидин Лабеталол ^(н) Лидокаин Метилдопа	Амлодипин Верапамил (до 12 нед и во время кормления) Дилтиазем Нитраты Нифедипин Фелодипин	Ингибиторы АПФ Лозартан

Группа препаратов	Безопасны	Относительно безопасны	Опасны, но польза может преобладать над риском	Противопоказаны
		Метопролол ⁽ⁿ⁾ Празозин Прокаинамид Пропранолол ⁽ⁿ⁾ Теразозин Тимолол ^(m) Хинидин		
Седативные и снотворные средства		Буспирон Золпидем	Бензодиазепины ^(a)	Барбитураты
Тиреоидные гормоны и анти тиреоидные средства	Левотироксин тироид		Калия йодид Пропилтиоурацил ^(k) Тиамазол	
H ₁ -блокаторы ^(a)	Трипролидин Хлорфенамин	Астемизол Бромфенирамин Гидроксизин Дифенгидрамин Клемастин Лоратадин Терфенадин Фексофенадин Цетиризин		

Группа препаратов	Безопасны	Относительно безопасны	Опасны, но польза может преобладать над риском	Противопоказаны
Прочие препараты	Железа (II) сульфат Калия хлорид	Аллопуринол Каризопродол Оксибутинин Пропофол Суматриптан Флавоксат Хлорзоксазон Циклобензаприн	Азатиоприн Галоперидол Пентоксифиллин Циклоспорин	Изотретиноин Литий Тамоксифен Хинин

(а) Длительное применение во время беременности или приём высоких доз при доношенной беременности ведёт к появлению у новорождённого лекарственной зависимости.

(б) Применение в III триместре может вызвать преждевременное закрытие артериального протока у плода и, как результат, — стойкую лёгочную гипертензию у новорождённого. Также снижают возбудимость и сократимость матки и могут вызвать перенашивание беременности или остановку родовой деятельности.

(в) Применение в III триместре повышает риск послеродового кровотечения. Длительное применение может привести к остеопении у матери.

(г) Противопоказан в I триместре.

(д) Противопоказаны в последние недели беременности.

(е) Нелеченный туберкулёз вызывает у матери и плода гораздо более тяжёлые осложнения, чем противотуберкулёзные средства.

(ж) Не всасываются в кишечнике, но при длительном приёме в высоких дозах снижают всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и за счёт этого могут оказать тератогенное действие.

- (з) При надпочечниковой недостаточности у матери заместительная терапия глюкокортикоидами в дозах, близких к физиологическим, не оказывает вредного влияния на плод и новорождённого. Приём высоких доз часто приводит к надпочечниковой недостаточности у новорождённого.
- (и) Назначают в первые месяцы беременности для предупреждения привычного выкидыша и при угрожающем аборте, а также для лечения недостаточности жёлтого тела в ранние сроки беременности.
- (к) Препарат выбора для лечения тиреотоксикоза у беременных.
- (л) Применяют только при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях. Диуретики не предотвращают преэклампсию и не влияют на её течение, но уменьшают плацентарный кровоток.
- (м) Вызывают тахикардию у матери, реже у плода. Возможно развитие у матери гипергликемии и артериальной гипотонии, а у новорождённого — гипогликемии.
- (н) Дозу снижают, однако она должна быть достаточной для предупреждения эпилептических припадков. Все противосудорожные средства могут оказать тератогенное действие различной степени, но эпилептический статус и его осложнения вследствие отмены или смены препарата гораздо опаснее для матери и плода, чем приём противосудорожных средств. Для своевременного обнаружения пороков развития у плода и решения вопроса о прерывании беременности как можно раньше проводят УЗИ и исследование околоплодных вод.
- (о) Препарат выбора при эклампсии.
- (п) У новорождённого возможны брадикардия (обычно возникает внутриутробно), артериальная гипотония, гипогликемия и угнетение дыхания. Не назначают β -адреноблокаторы по возможности в I триместре и отменяют за 2–3 сут до предполагаемого срока родов.



**Наиболее безопасные лекарственные препараты
(Larimore W.L., Petrie K.A., 2000)**

Группы препаратов	Наиболее безопасные препараты
Анальгетики	Парацетамол, наркотические анальгетики (короткими курсами), НПВП (кроме срока родов)
Антибиотики	Аминопенициллины (аминоксиллин, аминоциллин), макролиды («Вильпрафен»), азитромицин, цефалоспорины, клиндамицин, эритромицин, метронидазол (кроме I триместра), нитрофуранциин, пенициллины, пиперациллина сульфат (кроме срока родов), триметоприм (кроме I триместра)
Антидепрессанты	Венлафаксин, пазоксетин, флуоксетин, тразодон, бупропион
Антидиарейные средства	Дифенозалат, лоперамид
Противорвотные средства	Антациды, доксиламин, меклизин, прохлорперазин, прометазин, витамин B ₆
Антигипертензивные средства	β-Адреноблокаторы, гидралазин, метилдопа, празозин
Антипаразитарные средства	Кротамитон, перметрин, пиетрин
Глюкокортикоиды	Ингаляционные глюкокортикоиды, глюкокортикоиды эндоназально, преднизон, преднизолон
Противотуберкулёзные средства	Этамбутол, изониазид, рифампин
Противовирусные средства	Амантадин, ацикловир
Антигистаминные средства	Цетиризин, хлорфенирамин, лоратадин, триптолидин
Противоастматические/ антиаллергические средства	Эпинефрин, ингаляционные бронходилататоры, кромолин (в ингаляциях, эндоназально), стероиды (в ингаляциях), стероиды (эндоназально), тербуталин, теофиллин

Группы препаратов	Наиболее безопасные препараты
Препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний	β -Адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, дигоксин, нитроглицерин
Средства, применяемые при запорах	Бисакодил, докузат, метилцеллюлоза
Противодиабетические средства	Инсулин
Препараты для лечения заболеваний ЖКТ	Циметидин, сукральфат, метоклопрамид
Снотворные средства	Дифенгидрамин, золпидем
Тиреоидные гормоны	Левотироксин, лиотиронин

Резюме

Стремление человека к познанию нового, неизведанного, желание поближе познакомиться с укладом жизни и обычаями других народов несёт в себе колоссальные возможности. Однако наряду с положительными аспектами появилось множество и отрицательных сторон, в частности употребление табака, алкоголя, наркотических веществ. Вероятно, не стоит винить человека за стремление доставить себе удовольствие, расслабиться, а в ряде случаев и вовсе уйти от реалий современной жизни, если бы не все те страшные последствия, несущие явную угрозу генофонду и уже приведшие к грани исчезновения ряд народов и народностей.

Прогресс в познании причин и патологических механизмов развития заболеваний способствовал созданию лекарственных средств. Однако помимо благотворного их влияния, не следует забывать об ограничениях по их применению в связи с возрастом, сопутствующей соматической патологией, аллергическими реакциями, способностью к кумуляции и др. Отсутствие защитных механизмов у бластоцисты, зародыша и эмбриона и достаточных знаний по влиянию того или иного лекарственного препарата на плод требует назначения любых препаратов исходя из интересов не только матери, но и плода. И в этом отношении основным правилом врача должен быть принцип «Не навреди».



1. *Абрамченко В.В.* Перинатальная фармакология. — СПб.: Логос, 1994. — 464 с.
2. *Абрамченко В.В., Башмакова М.А., Корхов В.В.* Антибиотики в акушерстве и гинекологии: Руководство для врачей. — СПб.: Спецлит, 2001. — 239 с.
3. *Аккер Л.В.* Течение беременности и исход родов у женщин, страдающих алкоголизмом // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. — 2000. — №3. — С. 95–98.
4. *Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г.* Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. — СПб.: Нордмед, 2000. — 32 с.
5. *Белобородов С.* Потомство и наркотики // Семейный доктор. — 2000. — №76.
6. *Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Семятов С.М. и др.* Беременность и роды у женщин, употребляющих алкоголь. Фетальный алкогольный синдром: Пособие для врачей. — М.: Изд-во РУДН, 2003. — 34 с.
7. *Белопольская М.А.* Особенности течения беременности, родов и состояние новорождённых у женщин с хроническим вирусным гепатитом С и ВИЧ-инфекцией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 21 с.
8. *Борисенко Л.В.* Перинатальные аспекты табакокурения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 21 с.
9. *Выхлева Е.М., Асымбекова Г.У., Андреев К.П. и др.* Российский опыт профилактического применения малых доз аспирина у беременных группы риска развития перинатальной патологии // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. — 1997. — №2. — С. 85–88.
10. *Верейна Т.Л., Матвеев А.Б.* Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых во время беременности и родов, и их нежелательное действие на плод и новорождённого. — Астрахань: АГМА, 2000. — 90 с.
11. *Дмитриева Т.Б., Игонин А.Л., Клименко Т.В. и др.* Психотические состояния, вызываемые злоупотреблением опиоидами, каннабиноидами, седативными и снотворными препаратами // Наркология. — 2003. — №1.
12. *Егоров А.Ю.* Рано начинающийся алкоголизм: современное состояние проблемы // Вопросы наркологии. — 2002. — №5. — С. 50–54.
13. *Жиров И.В., Огурцов П.П.* Соматоневрологические осложнения острой и хронической интоксикации кокаином и психостимуляторами: неотложная диагностика и терапия. — М.: Анахарсис, 2004. — 64 с.
14. *Иванец Н.Н., Анохина И.П., Стрелец Н.В.* Современное состояние проблемы наркоманий в России // Общие вопросы неврологии и психиатрии. — 1997. — №9. — С. 4–9.
15. *Кадыров М.К.* Становление компонентов плацентарного барьера в процессе гестации и его патология при нарушениях маточно-плацентарно-плодового кровотока: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1991. — 126 с.
16. *Кирющенко А.П.* Алкоголизм и потомство // Врач. — 1995. — №8. — С. 5–6.
17. *Кирющенко А.П., Тараховский М.Л.* Влияние вредных факторов на плод. — М.: Медицина, 1990. — 272 с.
18. *Кислюк Г.И.* Транспорт макро- и микроэлементов в системе «мать-плод-новорождённый» при различном течении беременности: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1991. — 137 с.

19. *Комарова Е.Е.* Состояние фетоплацентарной системы при употреблении психоактивных веществ (героин и алкоголь): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 25 с.
20. *Кошкина Е.А.* Распространённость алкоголизма и наркомании среди населения в России // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — Т. 4. — №3.
21. *Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Вышинский К.В. и др.* Изучение поведения потребителей инъекционных наркотиков в Москве и влияющих на него факторов окружения // Наркология. — 2005. — №5. — С. 13–21.
22. *Кошкина Е.А.* Современные эпидемиологические методы мониторинга распространённости употребления наркотиков // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2007. — Т. 9. — №1.
23. *Кузнецов М.И.* Оценка дыхательных движений плода при эхографическом исследовании с использованием В-/М-режима сканирования // Ультразв. диагностика в акуш., гинек. и пед. — 2001. — №1. — С. 48–50.
24. *Литвинов Р.И.* Достижения и проблемы борьбы с табакокурением в США // Казанский медицинский журнал. — 2000. — №5. — С. 441–443.
25. *Литвинова С.В.* Некоторые эпидемиологические аспекты курения женщин во время беременности // Проблемы городского здравоохранения (сборник). — 2000. — №5. — С. 103–104.
26. *Лиопо А.В., Зиматкин С.Н., Чумакова А.В.* Коррекция нейропептидами различной природы долговременных метаболических эффектов гипоксии плода, вызванной антенатальной алкоголизацией // Материалы второй Всесоюзной конференции «Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. — Гродно, 1991.
27. *Малин Д.И., Янкин Е.В., Медведев В.М. и др.* Депрессии у больных алкоголизмом // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2004. — Т. 6. — №5.
28. *Незнанов Н.Г., Холезова Н.Б.* Распространённость и характер психических расстройств у ВИЧ-инфицированных больных Санкт-Петербурга // Consilium Medicum. — 2007. — Т. 2. — №2.
29. *Одинаева Н.Д., Яцык Г.В., Скальный А.В.* Макро- и микроэлементы: анализ волос недоношенных новорождённых // Микроэлементозы в медицине. — 2002. — Т. 3. — Вып. 1. — С. 63–66.
30. *Олейник А.Ю., Гайдуков С.Н.* Наркотики и беременность. Современные подходы к ведению и лечению наркозависимых женщин // Русский биомедицинский журнал. — 2002.
31. *Олферт В.В.* Особенности плацентарного ложа матки и плаценты при доношенной беременности после лечения угрожающих самопроизвольных выкидышей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 26 с.
32. *Попов В.А., Кондратьева О.Ю.* Наркотизация в России — шаг до национальной катастрофы // Социологические исследования. — 1998. — №8. — С. 65–69.
33. *Радзинский В.Е., Смалько П.Я.* Биохимия плацентарной недостаточности. — М.: Издательство РУДН. — 2001. — 275 с.
34. *Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А.* Лекарственные растения и биологически активные добавки в акушерстве и гинекологии. — М.: Изд-во РУДН, 2002. — 300 с.



35. *Радзинский В.Е., Семятов С.Д., Костин И.Н. и др.* Распространённость употребления алкоголя, наркотиков и табакокурения среди беременных женщин г. Москвы (предварительные итоги) // *Материалы IV Российского форума «Мать и дитя»*. — М., 2002. — С. 498–499.
36. *Радзинский В.Е., Семятов С.Д.* Репродуктивное здоровье женщин Московского мегаполиса. Статистика. Проблемы. Перспективы (анализ медико-демографических показателей) // *Вестник РУДН*. — 2005. — №4 (32). — С. 188–198.
37. *Раут Ч.П., Стефен А., Косовски Б.* Внутриутробные последствия злоупотребления наркотическими веществами. Наркология. — СПб.: «Издательство БИНОМ»–«Невский Диалект», 2000. — 274 с.
38. *Сащенко А.И.* Фетоплацентарная система при алкоголизме и табакокурении: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 25 с.
39. *Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А.* Руководство по практическому акушерству. — М.: МИА, 1997. — 440 с.
40. *Серов В.Н., Абубакирова А.М., Баранов И.И.* Возможности применения эфферентных методов в лечении наркоманий у беременных // *Акуш. и гинек.* — 2001. — №1. — С. 54–56.
41. *Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С.* Качество жизни // *Тер. архив*. — 2000. — №3. — С. 36–41.
42. *Скальный А.В., Кудрин А.В.* Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет. — М.: Лир Макет, 2000. — 427 с.
43. *Трофимов С.С.* Моделирование нарушений функции ЦНС внутриутробной и ранней постнатальной алкоголизацией в экспериментах на животных // *Новости науки и техники. Сер. Мед. Вып. Алкогольная болезнь. ВИНТИ*. — 1999. — №3. — С. 1–17.
44. *Фролов В.А.* О возможной роли лизосом в физиологии и патологии клетки // *Бюллетень Сибирского отделения академии медицинских наук СССР*. — 1986. — №3. — С. 81–83.
45. *Хиба М.* Токсичные элементы и микроэлементы в табаке // *Бюллетень ВОЗ*. — 1992. — Т. 70. — №2. — С. 80–85.
46. *Хоха А.М., Воронов П.П., Фусточенко Б.П.* Алкогольный синдром плода // *Акуш. и гинек.* — 1988. — №1. — С. 53–56.
47. *Чазова Л.В., Александров А.А., Калинина А.М. и др.* Проблемы курения и здоровья населения // *Серия докладов по политике в области охраны здоровья населения*. — 1996. — №3. — С. 213–229.
48. *Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганезов Р.Г.* Распространённость курения в России. Результаты обследования национальной представительной выборки населения // *Проф. забол. и укреп. здор.* — 1998. — №3. — С. 9–12.
49. *Шевелёва Г.А.* Влияние курения и никотина на репродуктивную функцию // *Акуш. и гинек.* — 1987. — №2. — С. 46–51.
50. *Энкин М., Крейс М.Дж., Ренфрью М.* Руководство по эффективной помощи при беременности и родах. — СПб.: Нормед-Издат, 1999. — 544 с.
51. *Abel E.* An update on the incidence of FAS: FAS is not an equal opportunity birth defect // *Neurobehavioral Toxicol. Teratol.* — 1995. — Vol. 17. — P. 437–443.

52. *Abel E.L.* Fetal alcohol syndrome: the «American Paradox» // *Alcohol Alcohol.* — 1998. — Vol. 33. — №3. — P. 195–201.
53. *Allard-Hendren R.* Alcohol use and adolescent pregnancy // *MCN Am. J. Matern. Child. Nurse.* — 2000. — Vol. 25. — №3. — P. 159–162.
54. *Astley S.J., Clarren S.K.* Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: introducing the 4-digit diagnostic code // *Alcohol Alcohol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 400–410.
55. *Arnold C.L., Davis T.C., Berkel H.J. et al.* The Smoking status, reading level, and knowledge of tobacco effects among low-income pregnant women // *J. Prev. Med. Preventive Medicine.* — 2001. — Vol. 32. — №4. — P. 313–320.
56. *Bracero L.A., Beneck D., Schulman H.* Doppler velocimetry, placental morphology and outcome in insulin-dependent diabetes // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 3. — №4. — P. 236–239.
57. *Bemley B.R.* Smoking in pregnancy // *Brit. Med. J.* — 1984. — Vol. 288. — №6415. — P. 424–425.
58. *Bezzola D.* A statistical investigation into the role of alcohol in the origin of inmate imbecility // *Quarterly J. of inebriety.* — 1901. — Vol. 23. — P. 346–354.
59. *Chasnoff I.J., Neuman K., Thornton C. et al.* Screening for substance use in pregnancy: a practical approach for the primary care physician // *Am J Obstet Gynecol.* — 2001. — Vol. 184. — №4. — P. 752–758.
60. *Chasnoff I.J., McGourry R.F., Bailey G.W. et al.* The 4P's Plus screen for substance use in pregnancy: clinical application and outcomes // *J Perinatol.* — 2005. — Vol. 25. — №6. — P. 368–374.
61. *Claire Cholat Traguët.* Оценка антитабачной деятельности: Опыт и руководящие принципы. — М.: Медицина, 1999. — 223 с. — (ВОЗ; Женева).
62. *Coles C.D., Smith I.F., Falek A.A.* Neonatal marker of cognitiv vulnerability to alcohols teratogenic effects // *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* — 1987. — Vol. 11. — P. 197.
63. *Coles C.D.* Prenatal alcohol expose and human development. In: *Development of the Central Nervous System: Effects of Alcohol and Opiates.* — Willey-Liss, Inc., 1992. — P. 9–36.
64. *Corman H., Noonan K., Reichman N.E. et al.* Demand for illicit drugs among pregnant women // *Adv Health Econ Health Serv Res.* — 2005. — Vol. 16. — P. 41–60.
65. *Chang D.Q.* Fetal alcohol syndrome // *Optom. Vis. Sci.* — 1999. — Vol. 76. — P. 678–685.
66. *Daft P.A., Johnston M.C., Sulic K.K.* Abnormal heart and great vessel development following acute ethanol exposure in mice // *Teratology.* — 1986. — Vol. 33. — P. 93–104.
67. *Floyd R.L., Decoufle P., Hugerford D.W.* Alcohol use prior to pregnancy recognition // *Am. J. Prev. Med.* — 1999. — Vol. 17. — P. 101–107.
68. *Finette B.A., O'Neill J.P., Vacek P.M., Albertini R.J.* Gene mutations with characteristic deletions in cord blood T-lymphocytes associated with passive maternal, exposure to tobacco smoke // *Nature Med.* — 1998. — №4. — P. 1144–1151.
69. *Ford A.* *Clinical toxicology*, 1st ed. — W.B. Saunders Company, 2001. — 350 p.
70. *Jones K.L., Smith D.W.* Recognition of fetal alcohol syndrom in early infancy // *Lancet.* — 1973. — Vol. 2. — P. 991–1001.



71. *Johnson J.L., Leff M.* Children of substance abuser: overview of research findings // *Pediatrics*. — 1999. — Vol. 103. — P. 1085–1099.
72. *Joydeep D. Chaudhuri.* Alcohol and the developing fetus // *Med Sei Monit*. — 2000. — Vol. 6. — P. 1031–1041.
73. *Jeret J.S., Serur D., Winiewsky T., Lubin R.A.* Clinic pathological findings associated with agenesis of the corpus callosum // *Brain Dev*. — 1987. — Vol. 9. — P. 567–576.
74. *Grab D., Paulus W.E., Erdmann M.* Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. — 2000. — Vol. 15. — №1. — P. 4–6.
75. *Gohlke-Barwolf C.* Anticoagulation in pregnancy and post partum in heart valve diseases, thrombosis or atrial fibrillation: fetal risk versus maternal thromboembolism // *Z. Kardiol*. — 2001. — Vol. 90. — №4. — P. 49–56.
76. *Goldenberg R., Nagahawatte N.T.* Poverty, Maternal Health and Adverse Pregnancy Outcomes // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. — 2007.
77. *Guerra C.* Neuroanatomical and neurophysiological mechanisms involved in central nervous system disfunctions induced by prenatal alcohol exposure // *Alcohol Clin. Exp. Res*. — 1998. — Vol. 22. — №2. — P. 304–312.
78. *Haug K., Aaro L.E., Fugelli P.* The Smoking habits in early pregnancy and attitudes towards smoking cessation among pregnant women and their partners // *J. Fam. Pract*. — 1992. — Vol. 9. — №4. — P. 494–499.
79. *Hendersen J., Willson J., Jago J. et al.* A survey of the acoustic outputs of diagnostic ultrasound equipment in current clinical use in Northern Region // *Ultrasound in Med. Biol*. — 1996. — Vol. 21. — P. 699–705.
80. *Eldor A.* The use of low-molecular-weight heparin for the management of venous thromboembolism in pregnancy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. — 2002. — Vol. 104. — №1. — P. 3–13.
81. *Kallen B.A., Olausson P.* Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect // *Reprod. Toxicol*. — 2003. — Vol. 17. — №3. — P. 255–261.
82. *Kramer W.B., Saade G.R., Belfort M.A.* Randomized double-blind study comparing the fetal effects of sulindac to terbutaline during the management of preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol*. — 2000. — Vol. 182. — №1. — P. 122–127.
83. *Larimore W.L., Petrie K.A.* Drug use during pregnancy and lactation // *Primary care*. — 2000. — Vol. 27. — №1. — P. 14.
84. *Leary S.D., Smith G.D., Rogers I.S. et al.* Smoking during pregnancy and offspring fat and lean mass in childhood // *Obesity (Silver Spring)*. — 2006. — Vol. 14. — №12. — P. 2284–2293.
85. *Lemoine P., Hauroussean H., Borteyru J.* Les enfants des parents alcooliques: anomalies observees. A propose de 127 cas // *Quest. Med*. — 1968. — Vol. 25. — P. 476–482.
86. *Lewis B.A., Kirchner H.L., Short E.J. et al.* Prenatal cocaine and tobacco effects on children's language trajectories // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 120. — №1. — P. 78–85.
87. *Luo J., Miller M.W.* Growth factor-mediated neural proliferation: target of ethanol toxicity // *Brain Res. Brain Res. Rev*. — 1998. — Vol. 27. — №2. — P. 157–167.
88. *Mattson S.N., Riley E.P., Sowel E.R. et al.* A decrease in the size of the basal ganglia in the children with fetal alcohol syndrome // *Alcohol. Clin. Exp. Res*. — 1996. — Vol. 20. — P. 1088–1093.

89. *Manning F.A., Baskett T.F., Morrison I. et al.* Fetal biophysical profile scoring: A prospective study in 1184 high-risk patients // *Amer. J. Obstet. Gynec.* — 1981. — Vol. 140. — P. 289–294.
90. *Manning F.A., Menticoglou S., Harman C.R. et al.* Antepartum fetal risk assessment: the role of the fetal biophysical profile score // *Bailliere's clin. Obstet. Gynecol.* — 1987. — Vol. 1. — №1. — P. 55–72.
91. *Menezes A.M., Goncalves H., Anselmi L. et al.* Smoking in early adolescence: evidence from the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study // *J. Adolesc. Health.* — 2006. — Vol. 39. — №5. — P. 669–677.
92. *Morse B.A., Hutchins E.* Reducing complication from alcohol use during pregnancy through screening // *J. Am. Med. Womens Assoc.* — 2000. — Vol. 55. — №4. — P. 225–227.
93. *Nardiello S., Pizzella T., Ariviello R.* Risks of antibacterial agents in pregnancy // *Infez. Med.* — 2002. — Vol. 10. — №1. — P. 8–15.
94. *Na Hyung R., Daniels Larry C., Seeling Leonard L.* Alcohol and Alcohol. — 1996. — Vol. 31. — №5. — P. 581–589.
95. *Palma S., Pardo-Crespo R., Mariscal M. et al.* Weekday but not weekend alcohol consumption before pregnancy influences alcohol cessation during pregnancy // *Eur. J. Public Health.* — 2006.
96. *Parker C.R.Jr., Hawth J.C., Goldenberg R.L.* Umbilical cord serum levels of thromboxane B2 in term infants of women who participated in a placebo-controlled trial of low-dose aspirin // *J. Matern. Fetal Med.* — 2000. — Vol. 9. — №4. — P. 209–215.
97. *Rasheed A., Hines R.N., McCarver-May D.G.* Variation in induction of human placental CYP2E1: possible role in susceptibility to fetal alcohol syndrome? // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 144. — P. 396–400.
98. *Richardson G.A., Day N.L., Taylor P.M.* The effect of prenatal alcohol, marijuana, and tobacco exposure on neonatal behaviour // *Infant Behav. Dev.* — 1989. — Vol. 12. — P. 199–209.
99. *Roman E., Beral V., Zuckerman B.* The relationship between alcohol consumption and pregnancy outcome in humans: A critique // *Issue Rev. Teratol.* — 1988. — Vol. 4. — P. 205–236.
100. *Russel M.* Clinical implications of recent research on the fetal alcohol syndrome // *Bull. N.Y. Acad. Med.* — 1991. — Vol. 67. — №3. — P. 207–221.
101. *Siika C.S., Gross G.A., Leguizamon G.* A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 187. — №3. — P. 653–669.
102. *Simpson D.* Doctors and Tobacco — Medicines Big Challenge // London. UK. Tobacco Control Resource Centre at the British Association. — 2000. — P. 261.
103. *Shah S., Hoffman R., Shinault R., LaPoint S.* Screening for pregnancy and contraceptive use among women admitted to a Denver detoxification center // *Public Health Rep.* — 1998. — Vol. 113. — P. 334–335.
104. *Sawdy R.J., Lye S., Fisk N.M.* A double-blind randomized study of fetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 188. — №4. — P. 1046–1051.



105. *Shibley I.A., Pennington S.N.* Metabolic and mitotic changes associated with the fetal alcohol syndrome // *Alcohol. Alcohol.* — 1997. — Vol. 32. — №4. — P. 423–434.
106. *Yates W.R., Cadoret R.J., Troughton E.P. et al.* Effect of fetal alcohol exposure on adult symptoms of nicotine, alcohol, and drug dependence // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1998. — Vol. 22. — №4. — P. 914–920.
107. *Yong N.K.* Effects of alcohol and other drugs on children // *J. Psychoactive Drugs.* — 1997. — Vol. 29. — P. 23–42.
108. *Wolcott R.M., Jennings S.R., Chervenak R.* In utero exposure to ethanol affects postnatal development of T- and B-lymphocytes, but not natural killer cells // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1995. — Vol. 19. — №1. — P. 170–176.
109. *West J.R., Perrotta D.M., Erickson C.K.* Fetal alcohol syndrome: a review for Texas physicians // *Tex. Med.* — 1998. — Vol. 94. — №7. — P. 61–67.
110. *Zavos P.M.* // *Fertil. Contracept. Sexual.* — 1989. — Vol. 17. — №2. — P. 133–138.

ГЛАВА IV

ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ПОСЛЕ ЭКО

Среди причин ухудшения репродуктивной функции, в том числе нарушений овуляции, имплантации и ранней плацентации, всё более важную роль приобретают гинекологические заболевания, требующие хирургического лечения.

Структура острых гинекологических заболеваний (Кулаков В.И., Адамян Л.В., 2003):

- внематочная беременность — 47%;
- острые воспалительные заболеваний придатков матки — 24%;
- апоплексия яичника — 17%;
- перекрут придатков матки — 7%;
- миома матки с нарушением питания узла — 4%;
- перфорация матки как следствие различных внутриматочных манипуляций — 1%.

Внематочная беременность

Внематочная беременность может представлять непосредственную опасность для жизни больной и до настоящего времени остаётся одной из основных проблем акушерства и гинекологии. Частота внематочной беременности колеблется от 1 до 6% среди гинекологических больных, поступающих в стационар (Адамян Л.В. и соавт., 2002). Эктопическая беременность в 75% случаев локализуется в ампулярной части маточной трубы, а в 4,5% — вне трубы. По данным R. Ven Hmid et al. (2006), в 80% случаев диагностированной трубной беременности плодное яйцо находится в ампулярной части.

Эктопическая беременность определяет материнские и репродуктивные потери (Манухин И.Б. и соавт., 1999; Третьякова Т.В. и соавт., 2003). Так, **ведущей причиной материнской смертности в цивилизованных странах стала внематочная беременность**, её частота в США в 1995 г. составила 0,14%, в Швеции — 0,07% (Радзинский В.Е., 1997, 2001; Kirk E. et al., 2004). В США и в других странах отмечен



рост внематочных беременностей. J.M. Kriebs, J.O. Fahey (2006) посчитали, что в 2005 г. заболеваемость составила свыше 20 случаев на 1000 беременных; этот показатель в 4 раза превышает аналогичный 20-летней давности.

G. Condous (2006) показал, что в структуре материнской смертности среди беременных на ранних сроках гестации ведущее место принадлежит внематочной беременности (до 73% всех случаев).

В РФ в 2003 г. среди причин материнской смертности внематочная беременность составила 5,1%. В последние годы прослеживается тенденция к росту случаев внематочной беременности: в 2002 г. — 46 099 случаев, в 2003 г. — 46 965. Данная ситуация обусловлена во многом ростом воспалительных заболеваний половых органов, абортов и их осложнений, использованием внутриматочных контрацептивов (Хашукоева А.З., Эфендиева М.К., 2004).

A. Karaer et al. (2006), А.П. Сергеев (2007) установили, что к главным факторам риска внематочной беременности относят наличие её в анамнезе и воспалительные заболевания органов малого таза, в частности сальпингиты (L. Mettler et al., 2006). К другим факторам риска авторы относят наличие нескольких сексуальных партнёров, бесплодие в анамнезе, кесарево сечение в анамнезе и табакокурение.

В работе J. Woуег (2003) показано, что число случаев эктопической беременности не увеличивается среди женщин, принимающих контрацептивные средства, по сравнению с теми, кто их не использует. На основании ретроспективного анализа случаев эктопической беременности с 1970 по 1990 гг. установлены три основных фактора риска внематочной беременности: инфекция в анамнезе, оперативное вмешательство на маточных трубах и курение.

R.A. Lyons et al. (2006) при изучении влияния различных факторов на активность фимбрий и ворсинок маточной трубы пришли к выводу, что из всех изучаемых факторов именно **табакокурение, генитальный эндометриоз и патогенные микробные агенты оказывают выраженное повреждающее действие на их активность.**

Проведённая Е.Ю. Бани-Одех (2003) оценка репродуктивного здоровья пациенток после хирургического лечения трубной беременности показала, что данное заболевание наиболее распространено среди женщин детородного возраста. Возраст подавляющего большинства на момент операции составил 21–35 лет (86,4%). Изучение причин возникновения трубной беременности показало, что к предраспо-

лагающим факторам относят раннее начало половой жизни (83,7%), воспалительные заболевания половых органов (42,9%), искусственные аборты (52,2%), оперативные вмешательства на органах брюшной полости (49,4%), применение внутриматочной контрацепции (6,5%). У 22,3% пациенток к развитию трубной беременности могли привести ИППП, в частности гонорейная, хламидийная и трихомонадная инфекции.

Трансмиграцию овоцита от яичника к противоположной трубе раньше считали потенциальным источником задержки миграции яйцеклетки или эмбриона и, соответственно, трубной nidации. Жёлтое тело обнаруживают на противоположной стороне по отношению к трубной беременности в 24–33% случаев. Тем не менее различий в месте имплантации внутри трубы в зависимости от расположения жёлтого тела (ипси- или контрлатерального) не выявлено. В зависимости от метода лечения (сальпингоофорэктомия или сальпингоэктомия) различий в частоте возникновения повторных внематочных беременностей не выявлено. Эти данные свидетельствуют о том, что трансмиграцию нельзя отнести к предрасполагающим факторам для внематочной беременности (Адамян Л.В., 2000).

I.J. Bakken, F.E. Skjeldestad (2006) проанализировали случаи внематочной беременности с 1970 по 2004 гг. и сделали вывод о том, что наибольшая частота внематочной беременности зарегистрирована среди женщин, рождённых в 1960–1964 гг. Авторы считают, что следующий максимальный пик случаев внематочной беременности следует ожидать у женщин 1990–1994 гг. рождения.

Данные анализа первичной документации умерших от осложнений внематочной беременности женщин свидетельствуют о запоздалой госпитализации в связи с несвоевременной диагностикой этой патологии (Филимончикова И.Д., 2004).

Удаление маточной трубы — периферического органа-мишени половых гормонов — может привести к негативным клиническим последствиям для женщины (Литвак О.Г., 2001; Апресян С.В., 2003). Бесплодие — ведущий фактор, определяющий качество жизни женщин после всех видов хирургического вмешательства на маточных трубах (Fujishita A. et al., 2004). На долю трубно-перитонального бесплодия приходится до 65% всех случаев. Возлагаемые на лапароскопические методики восстановления проходимости маточных труб надежды не оправдались в должной степени (Радзинский В.Е., Духин А.О., 2004). Это связано с неадекватной оценкой функцио-



нального состояния репродуктивной системы в большинстве случаев и, как следствие, эмпирическим характером последующего лечения (Корнеева И.Е., 2003).

Мнения авторов об эффективности существующих методов лечения внематочной беременности расходятся. Т. Suzuki et al. (2004) установили, что данные по частоте маточной и внематочной беременности после лапароскопической сальпинготомии и консервативной терапии метотрексатом практически одинаковы: 48,4 и 18,4% соответственно в первой группе и 49,2 и 18,6% — во второй. Причиной считают неспособность метотрексата сохранить функцию трубы, более того — в подавляющем большинстве случаев обнаруживают патологию контрлатеральной трубы. P. Berlingieri et al. (2007) в ходе оперативного лечения внематочной беременности у 259 пациенток (29,5%) из 879 женщин выявили окклюзию и второй маточной трубы.

J. Elito Junior et al. (2006) проанализировали 115 случаев эктопической беременности с 1994 по 2002 гг. и не обнаружили статистически значимых различий в эффективности медикаментозного и хирургического лечения трубной беременности. Проприходимость маточных труб после лечения метотрексатом составила 97%, а после сальпингэктомии — 83%.

По данным ряда других авторов, использование именно лапароскопического оперативного доступа гораздо меньше влияет на качество жизни пациентки и позволяет уменьшить частоту наступления повторной внематочной беременности. Так, S. Stoikov et al. (2005) при изучении информативности методов диагностики и исходов лечения прогрессирующей трубной беременности, в том числе и метотрексатом, пришли к выводу, что лапароскопия — наиболее точный метод диагностики и современный метод лечения. С.В. Штыров (2005) считает лапароскопию методом выбора оперативного доступа при внематочной беременности. Эндоскопическим путём возможно выполнение тубэктомии в 69% случаев, туботомии — в 25%. **Лапароскопия позволяет не только правильно установить диагноз трубной беременности, но и обнаружить другую органическую патологию внутренних половых органов, в частности поликистозные яичники и инфантилизм** (Жемчужина Т.Ю., 2001).

По данным Е.Ю. Бани-Одех (2003), возможно применение всех существующих методов хирургического лечения трубной бере-

менности в практической деятельности, поскольку достоверных различий в частоте наступления маточной беременности и частоте осложнений в зависимости от метода операции не обнаружено. Однако лапароскопический доступ предпочтителен в связи с более быстрым выздоровлением и лучшим качеством дальнейшей жизни.

Проведённые сотрудниками нашей кафедры исследования (Духин А.О., 2004; Лапина Н.В., 2008) показали, что к основным факторам вторичного бесплодия у женщин после повторной внематочной беременности относят спаечную болезнь (100%), недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) (45,2%) и ановуляцию (41,9%), вторичный синдром поликистозных яичников (17,9%), отклонения в продукции эмбриотропных аутоантител (абсолютная гипореактивность). Органосохраняющие операции у пациенток с повторной внематочной беременностью и гипореактивным состоянием иммунной системы не приводят к ожидаемому восстановлению фертильности, а, напротив, снижают вероятность наступления беременности в 3,2 раза (частота наступления маточной беременности после тубэктомии — 18,2%, а после реконструктивно-пластических операций — 5,7%). Комплекс реабилитационных мероприятий после хирургического лечения трубной беременности способствовал наступлению маточной беременности у 27,9% женщин. После проведения комплекса реабилитационных мероприятий бесплодие после трубной беременности диагностировали у 40,7% женщин, а после повторной трубной беременности — у 90,7%.

При изучении отдалённых последствий перенесённой операции (когда после операции проходит от 3 мес до 12 лет) признаки спаечного процесса в малом тазу были обнаружены почти у каждой четвертой женщины. При этом обнаружена связь между развитием данной патологии и оперативным доступом: при лапаротомии частота спаечной болезни достоверно выше по сравнению с лапароскопией (Бани-Одех Е.Ю., 2003). Благоприятный эффект от хирургического лечения и реабилитации репродуктивного здоровья следует ожидать не более 1,5–2 лет, по истечении этого срока показаны вспомогательные репродуктивные технологии.

Кистозноизменённые яичники чаще обнаруживали у пациенток, перенёсших тубэктомия лапаротомным путём. К их формированию привёл хронический сальпингоофорит. В результате нарушается гормонопродуцирующая функция яичников.



При изучении гормонопродуцирующей функции яичников отмечено достоверное снижение содержания эстрадиола и прогестерона в периферической крови пациенток, перенёсших радикальный объём хирургического вмешательства, по сравнению с женщинами, которым была выполнена пластическая операция. Перечисленные нарушения сопровождались обменно-эндокринными расстройствами: нарастанием массы тела, изменениями состояния щитовидной и молочных желёз (выявлены у 11,9% женщин). Изучение динамики восстановления овуляторной функции яичников после перенесённой трубной беременности с помощью ультразвукового мониторинга овуляции показало, что ановуляторные циклы в первые 3 мес после перенесённой внематочной беременности наблюдали у 62,2% пациенток. В более поздний период начинали преобладать овуляторные циклы, максимум наступал на 9 мес послеоперационного периода (93,9%). Спустя 9 мес после операции опять начинали появляться ановуляторные циклы. **Данные результаты подтверждают целесообразность назначения гормональной контрацепции в первые 6 мес после операции.**

Сравнительный анализ генеративной функции пациенток до и после операции показал существенное снижение общего числа беременностей, родов и аборт. Среднее количество всех беременностей до операции составляло $2 \pm 0,2$ на одну женщину, а после операции — $0,6 \pm 0,1$, среднее количество родов — $0,6 \pm 0,1$ и $0,3 \pm 0,04$ соответственно, среднее количество аборт — $1,2 \pm 0,1$ и $0,2 \pm 0,04$.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что сводить причины бесплодия только к последствиям хирургической травмы едва ли оправданно. Операция способствует ликвидации внематочной беременности, но не устраняет факторы, приводящие к ней. Изучение некоторых специфических иммунных механизмов, связанных с регуляцией репродуктивной функции и имплантацией оплодотворенной яйцеклетки и развитием эмбриона, показало, что у большинства пациенток (89,7%) после оперативного лечения трубной беременности обнаружены **аномалии иммунореактивности по содержанию эмбриотропных антител**: пониженное содержание регуляторов эмбриогенеза выявлено у 62,1% женщин, аномально высокий уровень эмбриотропных антител — у 27,6%. Лишь у 10,3% пациенток их содержание соответствовало норме. Подавляющее большинство прооперированных пациенток с гипореактивностью (аномально сниженной продукцией эмбриотропных антител по данным ELI-P-теста) имели хронические воспалительные заболевания орга-

нов малого таза. Очевидно, персистирующая бактериальная и смешанная инфекции, а также наличие хронического воспалительного процесса половой системы сопровождаются общей иммуносупрессией и приводят к снижению сывороточного содержания специфических эмбриотропных антител. Прогрессивно углубляющиеся изменения общего иммунного статуса и нарушения иммунорезистентности создают благоприятные условия не только для дальнейшего роста и размножения инфектов, вызвавших патологический процесс, но и для вовлечения в процесс новых видов микроорганизмов (формирование порочного круга).

У гиперреактивных по содержанию эмбриотропных аутоантител пациенток, в отличие от нормо- и гипореактивных, достоверно преобладают гормональные нарушения (недостаточность НЛФ, ановуляция). Заболевания щитовидной железы диагностированы только среди пациенток данной группы (12,5% наблюдений).

Изучение особенностей генеративной функции у обследованных женщин показало, что наибольшую частоту наступления маточной беременности наблюдали у пациенток с нормальным содержанием эмбриотропных антител (после операции забеременели все 6 нормореактивных пациенток). В группе женщин с повышенной иммунореактивностью восстановление фертильности наступало реже и составило 31,3%. Наименьшее количество положительных исходов (наступление маточной беременности после оперативного лечения) зарегистрировано у пациенток из группы с аномально низким уровнем продукции этих регуляторов эмбриогенеза (19,4%). Эти данные подтверждают важную роль специализированных иммунорегуляторных антител для наступления беременности и её нормального развития. Даже успешное восстановление анатомической проходимости маточных труб, лечение генитальной инфекции и коррекция гормонального статуса не могут служить гарантией наступления беременности при аномальном содержании регуляторных эмбриотропных антител. Важно отметить, что коррекцию иммунного статуса целесообразно проводить заблаговременно, т.е. до планируемой беременности, чтобы процессы оплодотворения и имплантации яйцеклетки, а также дальнейшее развитие эмбриона и плода происходили на фоне нормальной иммунореактивности.

С целью изучения возможного **влияния генетических факторов** на возникновение внематочной беременности мы провели исследова-



ние периферической крови для выявления носительства аллелей PLA1 и PLAII гена гликопротеина GP IIIa. Особое внимание уделялось аллелю PLAII (его наличие связывают с развитием венозных и артериальных тромбозов, а также нарушениями имплантации). Частота встречаемости аллеля PLA2 гена GP IIIa в нашем исследовании составила 15%, как и в среднем в популяции. Таким образом, не установлена зависимость развития трубной беременности от генетических факторов (интегринов).

На основании вышесказанного можно заключить, что эффективность восстановления репродуктивного здоровья **зависит не столько от типа хирургического вмешательства, сколько от состояния иммунной системы организма.**

Заболевания яичников

Проблема реабилитации репродуктивного здоровья женщин детородного возраста после хирургического лечения апоплексии яичника, доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников остаётся в центре внимания гинекологов. **Апоплексия яичника** занимает второе место после внематочной беременности среди причин внутрибрюшного кровотечения. Несмотря на кажущуюся простоту и достаточно подробную изученность клинической картины апоплексии яичников, частота диагностических ошибок при данной патологии достаточно высока и составляет 2,1–24% (Кулаков В.И., Аскольская С.И., 2003). В последние годы отмечен неуклонный рост **опухолей яичников**. Так, за последние десять лет их частота возросла с 6–11% до 19–25% по сравнению с новообразованиями других органов (Кузнецова Е.П., 2001; Lok I.H. et al., 2000). Из них 75–87% являются доброкачественными (Радзинский В.Е., Духин А.О., 2004). Социальная и медицинская значимость опухолей и опухолевидных образований яичников обусловлена не только возросшей заболеваемостью, но и развитием опухолей в молодом возрасте. Их частота среди женщин репродуктивного возраста в структуре объёмных образований яичников составляет 58,8% (Белоглазова С.Е., 1999). У девочек-подростков преобладают **ретенционные кисты яичников** (фолликулярные), их частота составляет 7,1% (Цатурян С.Я., 2003). По данным Н.А. Аль-Тахери (2002), **кисты и кистомы яичников** выявляют у 14,7% девочек с нарушениями менструальной функции.

Из всех опухолевидных образований **эндометриоидные кисты** — наиболее распространённая болезнь яичников (Краснопеева Ю.В., 2006; Сидорова И.С. и др., 2005). Частота их выявления колеблется от 21,5 до 60–70% (Радзинский В.Е., Духин А.О., 2004). I. Kikuchi et al. (2006) показали, что в настоящее время эндометриоидные кисты после оперативного их удаления рецидивируют в 31,7% случаев. К факторам, способствующим рецидиву, авторы относят молодой возраст и разрыв эндометриоидной кисты яичника.

В настоящее время широко обсуждают вопросы влияния оперативного вмешательства на репродуктивный потенциал женщины. Исполнительный комитет Американского общества репродуктивной медицины (2006) так сформулировал современное состояние вопроса о выборе тактики ведения пациенток с эндометриозом яичников: «Хирургическая и/или медикаментозная терапия эндометриоза яичников является эффективной, но выбор метода лечения эндометриоза яичников у женщин с бесплодием вызывает много вопросов, которые зачастую имеют непростые ответы».

Е.А. Калинина (2005) считает, что **любое оперативное вмешательство на яичниках приводит к снижению фертильности женщины не только в естественных циклах, но и при проведении процедуры ЭКО**. Так, 10% пациенток после клиновидной резекции яичников с яичниковой формой синдрома поликистозных яичников не отвечают на стимуляцию суперовуляции, что связано с уменьшением объёма яичников, а также истощением фолликулярного аппарата. По мнению К.В. Краснопольской (2003), резекция яичников не всегда влияет на их функциональный резерв, его определяют предшествовавшие патологические изменения, а не собственно оперативное вмешательство. Установлено, что эндометриоидные и воспалительные изменения яичников оказывают наиболее негативное влияние на фертильность. Однако К.В. Краснопольская отмечает, что в результате оперативного вмешательства на яичнике/яичниках и исходно существующих патологических процессов формируются приобретённые нарушения в сосудистом русле яичников. Это ведёт к перераспределению циркулирующих гонадотропинов в связи с ослаблением микроциркуляции вокруг доминантных фолликулов, что предопределяет слабый ответ на стимуляцию суперовуляции в рамках программы ЭКО. О.С. Элибекова (2006) считает, что частота овуляторных циклов после хирургического лечения по поводу острых гинекологичес-



ких заболеваний зависит не столько от доступа, сколько от объёма оперативного вмешательства.

Анализ материалов VII Всемирного конгресса «Противоречия в акушерстве, гинекологии и фертильности», прошедшего в 2005 г., показал, что **подход к лечению эндометриоидных кист яичников перед экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО) зависит от размеров образования.** Крупные эндометриоидные кисты (5 см в диаметре и более) снижают эффективность ЭКО и должны быть удалены до начала проведения программы. При размерах кисты менее 5 см опасность спаечного процесса после хирургического вмешательства и небольшое влияние самого образования на исходы репродуктивных технологий позволяют сделать вывод, что ЭКО должно предшествовать оперативному лечению (Радзинский В.Е., Алеев И.А., 2006).

В серии работ, проведённых на нашей кафедре (Духин А.О., 2005; Каранашева А.Х., 2003; Лапина Н.В., 2008), показано, что в послеоперационном периоде усугубляются нарушения репродуктивного здоровья, характеризующиеся прогрессирующим ухудшением гормонального гомеостаза на фоне персистирующего воспалительного процесса и развития спаечного процесса, особенно после консервативной миомэктомии (97%), операции по поводу гнойных tubo-вариальных образований (100%), трубно-перитонеального бесплодия (49%) и трубной беременности (78,6%).

Установлено, что **удаление правого яичника в большей степени, чем левого, приводит к снижению генеративной функции у обследованных больных:** увеличивается частота бесплодия (26% против 13,8%), уменьшается число беременностей (с 1,7% до 0,7% после удаления правого яичника, а после удаления левого — с 1,5% до 1,1%).

Таким образом, правый яичник имеет больше компенсаторных возможностей, чем левый яичник (правый яичник сохраняет и после операции анатомо-функциональное преобладание над левым).

По результатам нашего исследования (Каранашева А.Х., 2003), после проведённой резекции и односторонней аднексэктомии число беременностей, приходящихся на одну женщину, за весь период наблюдения уменьшилось после лапаротомной резекции яичника с 1,9 до 1,2, после лапаротомной аднексэктомии с 1,9 до 0,8, а в случаях с лапароскопической аднексэктомией — с 1,3 до 1. Показатель фертильности после лапароскопической резекции яичника не изменился и составил 1,2 (табл. 4-1).

Таблица 4-1

Частота наступления первой беременности в отдалённые сроки после операции на яичниках

№	Сроки наблюдения	Резекция яичника				Аднексэктомия			
		Лапаротомия		Лапароскопия		Лапаротомия		Лапароскопия	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1.	До 6 мес	4	13,3	6	18,8	—	—	1	7,7
2.	От 7 до 24 мес	20	66,7*	17	53,1*	10	66,7*	8	61,5
3.	От 25 до 36 мес	3	10	3	9,4	3	20	2	15,4
4.	От 37 до 48 мес	2	6,7	5	15,6	1	6,7	1	7,7
5.	От 49 до 60 мес	-	—	—	—	1	6,7	—	—
6.	Более 61 мес	1	3,3	1	3,1	—	—	1	7,7
7.	Всего	30	100	32	100	15	100	13	100

* Различия между группами достоверны ($p < 0,01$).

В структуре гинекологических заболеваний как до, так и после оперативного вмешательства ведущее место занимали воспалительные заболевания полового тракта. Следует отметить, что количество пациенток с воспалительными заболеваниями половых органов через 5 лет увеличилось вне зависимости от объёма операции (резекция или односторонняя аднексэктомия). Спустя 4–5 лет после оперативного лечения наиболее среди гинекологических заболеваний преобладали гиперпластические процессы эндометрия (20% случаев после резекции яичника и 36,6% случаев после односторонней аднексэктомии), доброкачественные заболевания молочных желёз (17,1 и 24,4% соответственно), а также миома матки (11,4 и 14,6% соответственно). После односторонней аднексэктомии гиперпластические процессы эндометрия развивались в 1,8 раза чаще, чем после резекции яичников, доброкачественные заболевания молочных желёз — в 1,4 раза, неопухольные заболевания шейки матки, миома матки, эндометриоз — в 1,3 раза. Такие данные объясняются более выраженными нарушениями гормонального гомеостаза у пациенток после односторонней аднексэктомии и ограниченными компенсаторными возможностями оставшегося яичника.

Особенности ранней беременности у женщин с гинекологическими заболеваниями и после ЭКО



Количество женщин без выявленных гинекологических заболеваний уменьшилось (после правосторонней аднексэктомии с 44,1% до 21,7%, а после левосторонней — с 44,4% до 27,8%). Это свидетельствует о сохранившемся и после оперативного лечения анатомо-функциональном преобладании правого яичника над левым.

По нашим данным, **доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников встречаются чаще у женщин с малым числом беременностей и родов в анамнезе.** Большинство беременностей (55,9%) до оперативного лечения закончились абортами. Прерывание беременности — один из факторов риска развития овариальных образований (приводит к нарушению гормонального баланса в организме женщины). Среднее число беременностей, приходящихся на одну женщину в дооперационном периоде, составило 1,6. После оперативного лечения количество беременностей, закончившихся родами, возросло с 32,3% до операции до 40%. Число пациенток, у которых беременность закончилась абортами, в послеоперационном периоде снизилось по сравнению с дооперационным периодом с 55,9% до 46,1%. Другие осложнения беременностей, такие как самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность и внематочная беременность, преждевременные роды, наблюдали в 12,1% случаев против 13,5% до оперативного лечения — соответственно, их частота практически не изменилась.

Анализ состояния репродуктивного здоровья пациенток после операции в зависимости от хирургического доступа показал, что после лапароскопических операций купирование болевого синдрома наступает быстрее в 3,7 раза, количество осложнений меньше в 5 раз, нормализация температурной реакции происходит быстрее в 2,6 раза, менее выражена реакция периферической крови, в 3,4 раза снижается количество койко-дней по сравнению с пациентками после лапаротомных операций. Вероятность наступления беременности наиболее высока через 6–24 мес (максимальный пик её наступления через 1 год после операции). Очевидно, именно к этому времени восстанавливается функция яичниковой ткани в полном объёме.

С.Е. Белоглазова (1999) приводит отдалённые результаты резекции яичника у 171 женщины в сроки от 3 мес до 5 лет. Нарушения менструальной функции диагностированы до операции у 33,7% больных, оперированных лапароскопическим доступом, и у 25,2% — лапаротомным, через 6 мес после операции — 18,48 и 20,25% соответственно, а через год — 7,61 и 8,86%. Выбор доступа оперативного вмеша-

тельства не влияет на темп восстановления менструальной функции. За тот же период времени частота наступления беременности среди женщин, оперированных лапаротомным методом, составила 30,38%, лапароскопическим методом — 39,13% (выше в 1,3 раза).

Исследования А.Э. Тер-Овакимяна (2008) показали, что беременность и роды у женщин, перенёсших апоплексию яичника и разрыв кисты яичника, имеют особенности.

• После апоплексии яичника:

- высокая частота ранних репродуктивных потерь — 29,3%;
- высокая частота угрозы прерывания беременности в I триместре — 69,5%;
- среднепопуляционная частота осложнений в поздние сроки беременности (нефропатия I–II степени — 19,5%; плацентарная недостаточность — 9,7%; ЗРП — 7,3%);
- среднепопуляционная частота осложнений родов (преждевременное излитие околоплодных вод — 17,1%; первичная слабость родовой деятельности — 10,9%; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — 1,2%, кровотечения в раннем послеродовом периоде — 1,2%);
- увеличение частоты абдоминального родоразрешения (21,9%), в основном по совокупности относительных показаний.

• После повторной апоплексии яичника:

- высокая частота ранних репродуктивных потерь — 35,7%;
- высокая частота угрозы прерывания беременности в I триместре — 77,7%;
- среднепопуляционная частота осложнений в поздние сроки беременности (нефропатия I–II степени — 22,2%; плацентарная недостаточность — 11,1%);
- среднепопуляционная частота осложнений родов (преждевременное излитие околоплодных вод — 22,2%; первичная слабость родовой деятельности — 11,1%);
- увеличение частоты абдоминального родоразрешения (66,7%), в основном по совокупности относительных показаний.

• После разрыва кисты жёлтого тела и фолликулярной кисты яичника:

- высокая частота ранних репродуктивных потерь — 28,3%;
- высокая частота угрозы прерывания беременности в I триместре — 60,4%;
- среднепопуляционная частота осложнений в поздние сроки беременности (нефропатия I–II степени — 18,75%; плацентарная недостаточность — 12,5%; ЗРП — 6,25);



- среднепопуляционная частота осложнений родов (преждевременное излитие околоплодных вод — 16,7%; первичная слабость родовой деятельности — 12,5%; кровотечения в раннем послеродовом периоде — 2,1%);
- увеличение частоты абдоминального родоразрешения (18,75%), в основном по совокупности относительных показаний.

В целом беременных, имевших оперативные вмешательства на придатках, следует относить к группе высокого риска по развитию осложнений в ранние сроки гестации (ранние репродуктивные потери, угроза самопроизвольного выкидыша).

Миома матки

Миома матки — самая распространённая доброкачественная опухоль женских половых органов. Частота этой патологии колеблется от 10 до 27% среди гинекологических больных. Настораживает рост заболеваемости женщин репродуктивного возраста.

Существуют разноречивые мнения о генеративной функции больных с миомой матки. По одним данным, генеративная функция может быть не нарушена или же нарушена незначительно (Вихляева Е.М., 1998; Оливер Чеппат, 2000), по другим, бесплодием страдают 82% больных миомой матки (Селивёрстова А.А., 1997). В то же время проведённые нами исследования (Фахрутдинова Э.Х., 2004) показали, что бесплодием страдают **55,3% женщин с миомой матки** (доля первичного бесплодия составляет 23,3%, вторичного — 32%). Опухоли часто сопутствуют дополнительные факторы бесплодия: воспалительные заболевания придатков и тела матки, спаечный процесс в малом тазу, эндометриоз, нейроэндокринные и иммунные нарушения, усугубляющие прогноз.

В соответствии с исследованиями J. Farhi и соавт. (1995), частота имплантации после ЭКО у больных миомой матки равна 22,1%, а частота невынашивания — 36%. Нарушение имплантации возникает только при опухолях, деформирующих полость матки. Беременность практически одинаково часто наступает у больных после консервативной миомэктомии и у женщин с недеформирующей полостью матки опухолью: 20,8 и 16,9% соответственно.

В эндометрии, покрывающем поверхность подслизистого узла, обнаруживают изменения, иногда изъязвления. Эндометрий противопо-

ложной стороны также изменяется вследствие механического воздействия. Предполагают, что изъязвления эндометрия и возникающее в связи с этим кровотечение могут вызывать биохимические изменения содержимого полости матки. Эти явления ведут к нарушениям имплантации оплодотворенной яйцеклетки (Вихляева Е.М., 1998).

Изучению патогенеза бесплодия при миоме матки посвящено множество исследований. По мнению некоторых авторов, сама опухоль не приводит к бесплодию. В то же время после миомэктомии у пациенток без сопутствующей патологии вероятность зачатия повышается. После удаления узлов миомы беременность наступает в 62,5% случаев (George N.A., Brown B., 1991).

Проведённые нами исследования (Фахрутдинова Э.Х., 2004) по изучению репродуктивного здоровья женщин после консервативной миомэктомии показали высокую эффективность данной операции у женщин репродуктивного возраста. После консервативной миомэктомии репродуктивная функция восстановилась у 31,7% пациенток. Отмечена чёткая корреляция репродуктивной функции с возрастом: у женщин до 34 лет беременность наступила в 37,2% случаев, а старше 34 лет — лишь в 6,3%. У большинства обследованных нами пациенток (57,9%) беременность наступила в течение первого года после миомэктомии, в течение последующих девяти лет частота зачатия оставалась одинаково низкой. Среди женщин с первичным бесплодием беременность наступила в 38,5% случаев, в то время как при вторичном бесплодии данный показатель был в два раза меньше — 17,1%. Репродуктивный потенциал пациенток после консервативной миомэктомии зависел от длительности заболевания: при течении миомы матки свыше двух лет частота беременностей составила менее 16%.

На вероятность наступления беременности количество удалённых миоматозных узлов не влияло, тогда как размер опухоли имел значение. При узлах менее 2 см в диаметре беременность наступила в 20% случаев, в то время как при их диаметре более 2 см — в 13%. После консервативной миомэктомии также отмечалось уменьшение болевого синдрома в 2,4 раза, гиперменореи — в 2,9 раза, постгеморрагической анемии — в 8,3 раза. Нормализация менструаций отмечалась в 85%, причём при возобновлении обильных менструаций в 92,9% случаев отмечался рецидив миомы.

Так или иначе, но частота сочетания миомы матки и беременности составляет 0,3–6% (Савицкий Г.А., Савицкий А.Г., 2000). **Миома**



матки и беременность в определённой степени взаимно неблагоприятно воздействуют друг на друга. И.В. Склянкина (1999) в ходе анализа течения беременности у пациенток с миомой матки показала, что практически у каждой второй женщины беременность протекала с угрозой прерывания в ранние сроки гестации. Установлена зависимость между течением беременности и величиной и локализацией миоматозного узла. У беременных с угрожающим выкидышем примерно в 2 раза чаще, чем у женщин с неосложнённым течением беременности, миоматозные узлы были крупными или множественными и располагались одновременно в различных слоях матки. Нередкое осложнение I триместра — начавшийся выкидыш — диагностировали практически у каждой десятой пациентки с миомой матки, что, впрочем, не выходит за рамки популяционных показателей.

А.Ш. Мукаева (2006) установила, что осложнения течения беременности наиболее часто наблюдают в первые 6—8 нед в случае множественной миомы матки, крупных миоматозных узлов, субмукозного и центрипетального их роста или расположения плаценты в проекции миоматозного узла. У всех беременных в течение I триместра отмечают наиболее интенсивное увеличение миоматозных узлов, при этом в 60% случаев рост узлов происходит в первые 6—8 нед гестации. В послеродовом периоде наиболее интенсивное уменьшение миоматозных узлов наблюдают в первые 3 мес после родов. Наибольшему регрессу подвергаются узлы с исходными размерами до 5 см.

По данным нашего исследования, для **состояния репродуктивного здоровья после лапаротомных миомэктомий характерны высокий уровень репродуктивных потерь (70,8%), высокая частота угрозы прерывания беременности (62,5%).**

Многие исследователи особое внимание отводят изучению гормональных нарушений. Согласно исследованиям Г.А. Савицкого (2000), у трёх из десяти женщин, страдающих миомой матки и не имеющих других факторов бесплодия, наблюдают ановуляцию. Гиперпластические процессы эндометрия диагностируют у 50—60% пациенток. Ещё у трёх из семи овуляторный цикл сопровождается лютеиновой недостаточностью, а у оставшихся четырёх женщин обнаруживают лютеинизацию неразорвавшегося фолликула. Показано, что нарушение имплантации blastocyst связано с недостаточностью синтеза прогестерона, отвечающего за редукцию микроворсинок и ресничек на поверхности эпителиоцитов, что, в свою очередь, необходимо для формирования полноценной

секреторной трансформации эндометрия и nidации бластоцисты (Савицкий Г.А., Савицкий А.Г., 2000).

Согласно нашим данным, в результате динамического скрининга сывороточных гормонов у пациенток после миомэктомии не обнаружено достоверных изменений в количестве гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон, тироксин, трийодтиронин, свободный тироксин), эстрадиола, ЛГ и ФСГ. В то же время при определении прогестерона в различные фазы цикла в 63,3% случаев отмечено значительное его снижение во вторую фазу, что подтвердили тесты функциональной диагностики (выявление ановуляторных циклов и НЛФ). Средняя концентрация прогестерона в сыворотке крови обследованных нами больных оказалась достоверно ниже нормативных показателей во вторую фазу менструального цикла как через 6 мес, так и через год после операции. Результаты иммуногистохимических исследований свидетельствуют о многократном увеличении рецепторов к прогестерону в ткани миомы по сравнению с интактным миометрием.

Также интересный факт — обнаружение стойкого повышения среднего уровня пролактина на протяжении года наблюдения (388,5 мЕд/мл). Такие результаты позволяют нам предположить участие пролактина как аутокринного и паракринного фактора роста миомы и клеток миометрия. Обнаруженные нами гипопрогестеронемия и гиперпролактинемия являются факторами риска рецидива миомы матки. Изучение состояния иммунной системы показало достоверное увеличение уровня иммуноглобулинов класса IgG и IgM в периферической крови через 6 и 12 мес после миомэктомии (свидетельствует о напряжённом состоянии гуморального звена иммунитета). Снижение фагоцитарной активности диагностировали в 52,5% случаев в реакциях спонтанной и в 38% в реакциях индуцированной люминесценции. Криоглобулинемию обнаруживали в 62% случаев. Повышение уровня криоглобулинов способствует повреждению эндотелия сосудов и расстройству микроциркуляции.

В свете современных представлений о прогестероне как «натуральном иммуносупрессоре» (Сидельникова В.М., 2002) мы полагаем, что недостаточность прогестерона — один из вероятных механизмов развития иммунокомплексной патологии. С другой стороны, обнаруженные нами нарушения иммунной системы могут свидетельствовать о латентном персистировании инфекционного агента и/или агентов.



Нами проведено микробиологическое исследование у 20 женщин после консервативной миомэктомии (посев крови на среду Сабуро). Отмечен рост культур гриба рода *Paecilomyces* вида *P. variotii* Banier. В мазках-отпечатках, взятых с тканей миомы, миометрия и эндометрия миоматозно-изменённых маток, а также гистологических срезах узлов, были обнаружены сферулы гриба на разных стадиях развития как тканевых паразитических форм гриба рода *Paecilomyces*. Сферулы различных размеров обнаруживались преимущественно в сосудах миометрия. Клетки грибов рода *Paecilomyces* являются слабым продуцентом экзогенной фосфолипазы A_2 , она в 200 000 раз менее активна по сравнению с фосфолипазой A_2 яда гюрзы (Юлаев М.Ф., Ахунова А.М., 1999). Её действие, по-видимому, направлено на фосфолипиды клеточных мембран клеток микроокружения только при соприкосновении для расщепления и проникновения внутрь клетки. Внутриклеточный цикл паразитирования тканевых форм грибов рода *Paecilomyces* не позволяет достичь их полной элиминации из организма.

Основной резервуар пециломикозной инфекции в природе — почва, а в организме животного и человека — кровь. Персистенция инфекции в органах центрального и периферического иммуногенеза приводит к гибели лимфоцитов за счёт их внутриклеточного поражения молодыми незрелыми клетками гриба. Функционирующая ткань замещается соединительной тканью, стенки сосудов утолщаются, склерозируются, происходит сужение или полная облитерация их просветов. В этих условиях нарушается рециркуляция лимфоидных клеток, а также процесс антителообразования.

Проведённое нами изучение наследственных факторов развития миомы матки (Григорьева Н.Ю. и соавт., 2002) показало, что из всех обследуемых только 30,5% женщин сообщили о семейном анамнезе заболевания. Такие цифры, на наш взгляд, занижены, многие опрашиваемые женщины отмечали, что ближайшие родственницы страдали гинекологическими заболеваниями, по поводу которых были даже прооперированы, но не знали точный диагноз. Изучена частота встречаемости аллелей PL-AI и PL-AII гена GP IIIa (контролирует синтез $\beta 3$ субъединицы интегриновых рецепторов). По данным разных авторов, частота аллеля PL-AII в популяции равна примерно 14,5% (Zhou Y. et al., 1997; Duc-Goiran P. et al., 1999). Показатель частоты встречаемости аллеля отражает долю исследуемого аллеля по отношению к другим аллельным формам одного и того же гена. Поскольку у гена GP IIIa может быть две аллельных формы PL-AI и

PL-AII, а набор хромосом у человека диплоидный, то каждая женщина могла быть как гетерозиготной (присутствуют оба аллеля), так и гомозиготной по одному из них. Мы провели определение частоты встречаемости мутантного аллеля PL-AII среди 145 пациенток. Все пациентки с миомой матки являлись гомозиготами по аллелю PL-AI, соответственно, такая частота достоверно превышает среднепопуляционные показатели данного генотипа (73,1%). Очевидно, аллель PL-AI гена GP IIIa определяет генетическую предрасположенность к активной имплантации, а носительство мутантного аллеля гена можно рассматривать как генетический фактор, препятствующий развитию миомы. Следует отметить, что подобные исследования ранее не проводились, наши результаты являются оригинальными, и мы можем сравнивать свои данные только со средним показателем для общей популяции.

Миома матки рецидивировала у 53,5% женщин. Частота зависела от временного фактора. Максимальный процент рецидивирования наблюдали через 6 лет после произведённой операции.

Можно сделать вывод, что оперативное лечение значительно повышает вероятность наступления беременности. Однако гормональные и иммунные нарушения вновь приводят к образованию опухолей. При отсутствии коррекции выявленных нарушений сразу после операции вероятность наступления беременности не только снижается, но и возникает необходимость повторного вмешательства (было выполнено у 14,2% больных).

Беременность после артифициального аборта

В настоящее время искусственный аборт — единственный бесплатный метод регулирования рождаемости, предусмотренный системой обязательного медицинского страхования в РФ. Становится понятной тенденция к увеличению бесплодных браков и осложнённого течению беременности вследствие неполноценной инвазии бластоцисты в морфологически неполноценный эндометрий. Через 6 мес после начала половой жизни 28–46% молодых женщин прерывают беременность методом хирургического аборта (Хамошина М.Б., 2005). Осложнения после абортов и неправильная тактика их лечения приводят к значительным демографическим и социальным последствиям (Серов В.Н., 2006).



В исследовании нашей сотрудницы Т.С. Чередниченко (2002) проанализировано течение беременности и родов у женщин после искусственного прерывания первой беременности и здоровье новорождённых. У подавляющего большинства женщин первый аборт произведён до брака — 70,8% наблюдений, в браке выполнили искусственное прерывание беременности 29,2% женщин. Следует отметить, 24,2% женщин прервали беременность до 18 лет, т.е. каждая четвёртая. Беременность, закончившаяся родами, наступила в течение года после аборта у 39,2% женщин, в течение двух лет — у 24,1%, после двух лет — у 36,7% женщин.

Осложнённое течение послеабортного периода наблюдали у 5,8% женщин, соответственно у подавляющего большинства исследуемых женщин не было диагностированных осложнений. Однако 7% женщин страдали вторичным бесплодием. В связи с этим нельзя не согласиться с мнением Т.Д. Зангиевой с соавт. (1989), Е.И. Сотниковой (1990), что даже при благоприятном исходе аборта его негативные последствия на репродуктивное здоровье проявляются в течение последующих лет.

Среди женщин с искусственным абортom в анамнезе в 78,3% случаев диагностировали осложнённое течение гестации, тогда как среди первобеременных — в 62,5% наблюдений. Одно из наиболее частых осложнений — угроза прерывания беременности, этот показатель составил 54,2% у повторнобеременных и 32,5% — у первобеременных. На основании полученных результатов можно утверждать, что у женщин, имевших аборт в анамнезе, риск развития угрозы прерывания беременности возрастает в 1,7 раза, а длительной угрозы прерывания беременности — в 3,5 раза. Угрозу прерывания беременности, не купируемую на протяжении всей беременности, наблюдали только у женщин с искусственным абортom в анамнезе (10,8% случаев). Отмечено увеличение частоты угрозы прерывания в зависимости от количества абортom в анамнезе: 46,3% у женщин, выполнивших один аборт, 71,1% у беременных с двумя и более абортom в анамнезе; у 91,5% женщин после аборта до настоящей беременности прошёл год и менее. Указанные данные свидетельствуют о возрастании частоты угрозы прерывания в случае наступления беременности в течение года после аборта; наличие в анамнезе двух и более абортom — дополнительный фактор, усугубляющий течение этого осложнения беременности.

Анимию как осложнение гестации одинаково часто диагностировали как у женщин с искусственным абортom в анамнезе, так и у пер-

вобеременных (34,2 и 30% соответственно). Однако показана прямая зависимость развития анемии от временного интервала между абортom и последующей гестацией: у 55,3% беременных с анемией после аборта до настоящей гестации прошло менее 1 года, у 20,6% — более 1 года. Предполагают, что у данных женщин не произошло восстановления всех звеньев гомеостаза, нарушенных вследствие аборта, в течение первых 3 мес. Это даёт основание считать, что в современных условиях наблюдается более длительный процесс восстановления системы крови, обусловленный, вероятно, характером питания, ритмом жизни, стрессами.

Как показали результаты, **гестоз как осложнение беременности наблюдали у каждой третьей женщины с искусственным прерыванием беременности и каждой четвёртой первобеременной**. При почти одинаковой частоте отёков беременных (15 и 16,7% соответственно), нефропатия достоверно чаще развивалась у женщин с искусственным абортom в анамнезе (19,2 и 10% соответственно). В проведённом исследовании также показано, что у женщин с неблагоприятным преморбидным фоном и искусственным абортom в анамнезе достоверно выше риск развития сочетанного гестоза, развившегося на фоне вегето-сосудистой дистонии: 70% наблюдений против 33,3%.

Отмечено, что **бессимптомная бактериурия в 4 раза чаще встречалась у женщин с искусственным прерыванием первой беременности** по сравнению с первобеременными, при этом показано, что у 2/3 из них после искусственного аборта наблюдались заболевания мочевыделительной системы.

Таким образом, анализ клинического течения гестации у женщин основной группы показал, что **наличие искусственного аборта в анамнезе увеличивает в 2 раза риск развития осложнений течения последующей беременности**.

В зависимости от срока гестации исходы родов у пациенток с искусственным прерыванием первой беременности в анамнезе и у первобеременных распределены следующим образом: своевременные роды составили 85 и 93,3% соответственно, преждевременные — 2,5 и 3,3%, запоздалые — 12,5 и 5% (достоверное различие). Мы считаем, что перенашиванию беременности как клиническому проявлению плацентарной недостаточности способствовал предшествовавший гестации искусственный аборт, последствием которого и стали сбои адаптационных механизмов в системе «мать—плацента—плод».



Несмотря на то что достоверной разницы в частоте преждевременных родов не выявлено, срок преждевременных родов различный: до 35 нед беременности родоразрешилось в **3 раза больше женщин с искусственным абортom в анамнезе по сравнению с первобеременными.**

Продолжительность родов у беременных с искусственным абортom в анамнезе составила 9 ч 36 мин \pm 3 ч 22 мин, у первобеременных — 8 ч 53 мин \pm 2 ч 43 мин. У первой группы беременных роды достоверно чаще осложнялись первичной слабостью родовой деятельности (11,7% против 5%), причём риск её развития возрастал с увеличением числа абортов в анамнезе. При наличии одного аборта первичная слабость родовой деятельности отмечалась в 4,2% случаев, а двух и более — в 7,5%. У каждой второй женщины с первичной слабостью родовой деятельности были хронические воспалительные заболевания половых органов в анамнезе.

Родоразрешены путём операции кесарева сечения 15% женщин с искусственным абортom первой беременности и 9,2% первобеременных, в том числе в плановом порядке — 4,2 и 1,6% соответственно.

Анализ показаний к кесареву сечению продемонстрировал, что оперативное родоразрешение по поводу преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты произведено у 1,6% повторнобеременных и 2,5% первобеременных, по поводу стойкой первичной слабости родовой деятельности — у 5 и 2,5% соответственно, по поводу вторичной слабости родовой деятельности — у 3,3 и 2,5%.

Осложнения в последовом периоде наблюдались у 10,8% повторнобеременных, в то время как у первобеременных этот показатель составил 2,5%. Среди осложнений плотное прикрепление плаценты встречалось у 7,5% женщин с абортom в анамнезе и у 1,7% первобеременных; при этом у 77% пациенток основной группы с осложнениями последового периода в анамнезе был один аборт, у 23% — три.

Полагаем, что возникающие во время аборта нарушения нервно-мышечного аппарата матки приводят к изменению целостности или функциональной способности рецепторов, вследствие чего **нарушается реактивность плацентарной площадки.** Показано, что эти нарушения не восстанавливаются вне зависимости от срока, прошедшего после искусственного аборта до наступившей гестации. Среди пациенток с осложнениями в последовом периоде у 69,2% после аборта прошло более 1 года. У женщин с искусственным абортom в анамнезе

осложнения в послеродовом периоде (гипотоническое кровотечение, нарушение инволюции матки, эндометрит) наблюдались почти в 2 раза чаще (9,2% против 5%). Вместе с тем выявлена взаимосвязь осложнений послеродового периода с количеством абортот в анамнезе и временем, прошедшим после аборта до настоящей гестации: у 54,6% таких пациенток было два аборта и более, у 45% женщин после аборта прошло менее 2 лет.

Таким образом, анализ показал, что **искусственный аборт в анамнезе при прочих равных условиях является тем отягощающим фактором, который достоверно определяет и/или усугубляет патологическое течение беременности и родов у первородящих женщин.**

ЗРП как проявление плацентарной недостаточности достоверно чаще отмечалась у беременных с искусственным абортот в анамнезе: 7,5% против 1,7%.

Нарушения гемодинамики в системе «мать—плацента—плод» в 2 раза чаще наблюдались у повторнобеременных: 19,6% против 9,5%. Установлено, что у женщин с искусственным абортот в анамнезе существенную роль в развитии плацентарной недостаточности играют нарушения фетоплацентарного кровотока, приводящие к снижению кровообращения в артериях пуповины (IБ степень): 14,3% против 7,2%.

Исследование показало, что в результате изменений условий для имплантации яйцеклетки, связанных с гормональными нарушениями и атрофическими изменениями эндометрия после искусственного аборта, формируется первичная плацентарная недостаточность. Она приводит к развитию угрозы прерывания беременности, которая, в свою очередь, усугубляет плацентарную недостаточность и приводит к ЗРП и хронической гипоксии плода. Такие изменения обнаруживаются у 22,5% женщин с искусственным абортот в анамнезе.

В результате обобщения данных об изменениях в фетоплацентарном комплексе и сопоставления их с течением беременности установлено, что **признаки хронической фетоплацентарной недостаточности среди беременных с искусственным абортот в анамнезе встречаются в 3,7 раза чаще, чем у первобеременных.**

При оценке состояния новорождённых патологические синдромы в раннем периоде постнатальной адаптации диагностированы у каждого третьего ребёнка от матерей с искусственным абортот в анамнезе и у каждого пятого, рождённого в результате первой бере-



менности. Наибольшие отклонения в процессе ранней адаптации к внеутробной жизни отмечены у детей, родившихся от матерей с искусственным абортom в анамнезе. У 25,8% таких новорождённых наблюдались нарушения мозгового кровообращения I–II степени. Показано, что неблагоприятно протекающие беременность и роды у первородящих с искусственным абортom в анамнезе оказывают влияние на течение периода адаптации новорождённого в большей степени и более выражены по сравнению с осложнениями у перво-беременных.

Достоверных различий в основных параметрах, отражающих развитие детей первого года жизни, не выявлено. Вместе с тем отмечена тенденция отставания в психомоторном развитии детей, родившихся от матерей с искусственным абортom в анамнезе, от своих сверстников, рождённых в результате первой беременности; в среднем они стали на 2 нед позже держать голову, сидеть, стоять, ходить, говорить первые слова.

При сопоставлении соматической заболеваемости детей первого года жизни и течения беременности показана прямая корреляция состояния здоровья младенца и фетоплацентарной системы матери. Было установлено, что неблагоприятно протекающие беременность и роды после аборта оказывают на нервную систему и психику ребёнка воздействие в большей степени, чем те же осложнения у первобеременных. В проведённом исследовании одинаковые сочетания осложнений беременности (угроза прерывания, анемия, гестоз) встречались у 24,2% младенцев с энцефалопатией, родившихся от матерей с искусственным абортom в анамнезе, и у 16,7% новорождённых от первой беременности.

На первом году жизни дети чаще всего болели ОРВИ: 49,3% от матерей с искусственным абортom в анамнезе и 25,8% от первой беременности. Младенцы от матерей с искусственным абортom в анамнезе в 2 раза чаще заболевали острыми респираторными заболеваниями неоднократно — 18,5% против 8,3%; при этом у 77,3% детей отмечались фоновые состояния (экссудативно-катаральный диатез, анемия).

Показано, что при практически одинаковом периоде грудного вскармливания, нормальной прибавке массы тела на первом году жизни у детей, родившихся от матерей с искусственным абортom в анамнезе, обнаружены иммунные сдвиги, которые создают условия для развития частых ОРВИ. А.А. Оразмурадов (1999) полагает, что первичная

недостаточность плацентарного ложа после аборта в структурно изменённой матке, длительная угроза прерывания беременности приводят к снижению компенсаторно-приспособительных реакций и оказывают иммунодепрессивное воздействие не только на плод, но и на его постнатальное развитие. О сдвигах в иммунной системе говорит и тот факт, что дети из основной группы в 2 раза чаще болели экссудативно-катаральным диатезом.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что наличие искусственного аборта в анамнезе матери увеличивает в 3,7 раза риск развития хронической фетоплацентарной недостаточности, что приводит к уменьшению маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения, снижению артериального кровоснабжения плаценты и плода, ограничению газообмена в фетоплацентарном комплексе, нарушению процессов созревания плаценты и, в конечном итоге, — к подавлению компенсаторно-приспособительных возможностей системы «мать—плацента—плод». Это является одной из причин осложнённого течения беременности и родов, а значит, и периода новорождённости. **Дети, родившиеся от матерей с искусственным абортом в анамнезе, составляют группу риска по развитию неонатальной и младенческой инфекционной и соматической заболеваемости.** Осложнённое течение беременности и родов после перенесённого аборта/абортов, особенно длительная угроза прерывания или сочетание её с гестозом и/или анемией, в 2,2 раза увеличивает число часто и длительно болеющих младенцев.

Бесплодие в браке

Бесплодный брак остаётся наиболее актуальной проблемой современности, несмотря на значительное количество исследований, посвящённых различным его аспектам. В третьем тысячелетии частота бесплодных браков увеличилась с 10 до 18% и продолжает расти (Кулаков В.И., 2006). В США свыше 6 млн супружеских пар страдают бесплодием (Kelly-Weeder S., Cox C.L., 2006; Schmidt L., 2007). **В России бесплодие зарегистрировано у 6,5 млн женщин и около 4 млн мужчин.** Число таких больных увеличивается с каждым годом (Кулаков В.И., Фролова О.Г., 2004).

Т.А. Назаренко и соавт. (2006) считают, что в структуре бесплодного брака доля мужских и женских факторов практически одинакова (около 30 и 30—35% соответственно). Нарушение фертильности сразу



у обоих партнёров встречается в 30% случаев. Установить причину бесплодия не удаётся у 5–10% таких супружеских пар.

Экстракорпоральное оплодотворение

Несмотря на значительные успехи и внедрение в клиническую практику новых диагностических и лечебных репродуктивных технологий, проблема бесплодного брака далека от своего окончательного разрешения. Для решения этой проблемы создана целевая программа ВОЗ по исследованиям в области регуляции генеративной функции человека, в которой особое внимание уделено диагностике и лечению этой патологии. К настоящему времени в рамках национального проекта «Здоровье» Министерством здравоохранения и социального развития РФ совместно с Научным центром акушерства и гинекологии им. В.И. Кулакова разработана **Федеральная целевая программа «Оптимизация внедрения новых технологий диагностики и лечения бесплодия в России» на 2008–2010 гг.**

В 1978 г. впервые в мировой клинической практике был применён новый метод лечения так называемого абсолютного трубного бесплодия. Его смысл состоял в том, что полученная из яичников яйцеклетка оплодотворяется *in vitro* и уже в виде эмбриона преимплантационного периода переносится в полость матки (через 1–3 дня) и имплантируется в неё; далее беременность развивается естественным путём. В 1978 г. в Великобритании путём кесарева сечения родилась Луиза Браун — первый человек, зародыш которого до третьей стадии морулы выращивался в пробирке. Этот метод разработали английский эмбриолог R. Edwards и гинеколог P. Steptoe в кембриджской клинике «Борн-Холл». В английской литературе его называли термином «оплодотворение *in vitro* и перенос эмбрионов» (IVF & ET). В русской литературе используется термин «экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов».

На сегодняшний день это наиболее экономичный и эффективный метод лечения не только женского, но и мужского бесплодия. Однако несмотря на современные технологии, используемые в ЭКО, эффективность данного метода составляет около 20–30% на попытку, т.е. почти равна средней, довольно низкой плодовитости человека на одну попытку в естественных условиях — 30–35% (Леонов Б.В., Кулаков В.И., 1998; Тишкевич О.Л. и соавт., 1998).

Отсутствие комплексного дифференцированного подхода при лечении бесплодия, неадекватная оценка функционального состояния

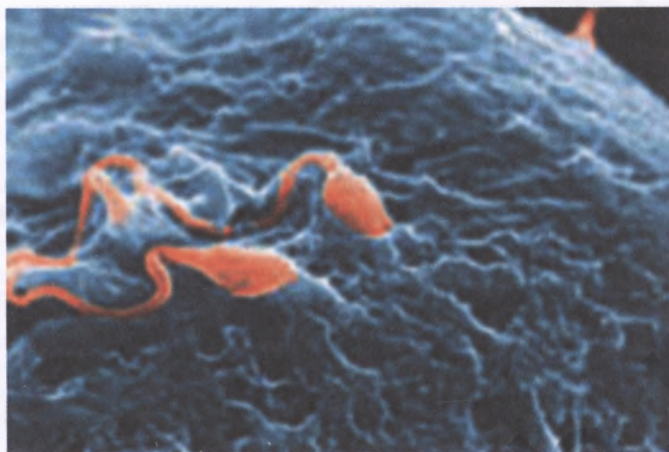


Рис. 4-1. Оплодотворение яйцеклеток при процедуре ЭКО. Через несколько часов после пункции яйцеклетки помещают в среду в присутствии приблизительно 50 000 подготовленных сперматозоидов. Контакт между сперматозоидами и яйцеклетками длится около 20 ч при температуре 37 °С.

репродуктивной системы и, как следствие, эмпирический характер последующего лечения, а также неприемлемость самой идеи комплексной подготовительной терапии перед вспомогательными репродуктивными технологиями многими специалистами-репродуктологами, на наш взгляд, выступают основными причинами низкой эффективности данных программ.

В настоящее время необходимость индивидуальной предгравидарной подготовки у супружеских пар с бесплодием перед процедурой ЭКО признают многие исследователи (Алиева К.У., 2007; Ярыгина Т.В., 2007). Так, К.У. Алиева (2007) показала, что у 82,3% пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и ранее безуспешными исходами программы ЭКО выявляют нарушения маточной гемодинамики, а у 52,9% женщин они сочетаются с патологией эндометрия, требующей дополнительной терапии.

Л.А. Манукян (2006) показала **особенности течения беременности у пациенток с излеченным бесплодием в I триместре беременности:**

- высокая частота угрозы прерывания (при трубно-перитонеальном бесплодии — 62,5%, эндокринном бесплодии — 94,3%);



- хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдром) (при трубно-перитонеальном бесплодии — 60%, эндокринном бесплодии — 85,7%);
- ранний токсикоз (при трубно-перитонеальном бесплодии — 30%, эндокринном бесплодии — 20%).

Репродуктивные потери до 16 нед у пациенток с эндокринным бесплодием достигают 17,1%, а при трубно-перитонеальном бесплодии — 10%.

По мере накопления наблюдений за развитием и исходом беременностей после ЭКО показано необычно большое количество родившихся мальчиков. Данный показатель составил 1,83 вместо ожидаемого 1,06 (Thathet S. et al., 1989). Столь же интересным оказался факт частого возникновения многоплодных беременностей (8–15%), что связывают не столько с процедурой оплодотворения *in vitro*, сколько с моментом утраты блестящей оболочки яйцеклеткой. Из 100 оплодотворённых яйцеклеток только 20–25% имплантируются в матку, из них 20–45% случаев приходится на спонтанные аборт.

На III Международном конгрессе «Современные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий» (2006) был принят ряд регламентирующих документов, в одном из которых указывается, что число эмбрионов, переносимых в матку, у женщин моложе 35 лет при наличии эмбриона для замораживания должно составлять один, при отсутствии последнего — два; у женщин 35–40 лет можно переносить три эмбриона, а при возрасте женщины старше 40 лет или неоднократных неудачных циклах ЭКО — четыре эмбриона (Кузьмичёв Л.Н., 2006).

По нашим данным (Манукян Л.А., 2006), у пациенток после излеченного трубно-перитонеального бесплодия отмечают высокую частоту гипоплазии хориона (65%), отслойки хориона (27,5%) и хорионита (67,5%) в I триместре беременности.

Н.Г. Мишиева (2008) показала, что течение I триместра индуцированной беременности женщин позднего репродуктивного периода более неблагоприятное по сравнению со спонтанно наступившей беременностью (неразвивающаяся беременность — 29%, угрожающий самопроизвольный выкидыш — 61%). **Исследования абортусов при неразвивающейся беременности показали, что патологические кариотипы выявлены в 70% случаев.** Представлены различными формами анеуплоидий: трисомии (61%), полиплоидии (30%), моно-

сомии (3%), мозаицизм (3%). Репродуктивные потери у женщин позднего репродуктивного возраста при достижении беременности с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий составляют 30%, однако при исходе беременности частота неонатальных осложнений и пороков развития рождённых детей не превышает популяционные нормы.

По данным Y. Englert и соавт. (1987), после оплодотворения *in vitro* чаще, чем обычно отмечались аномальные прикрепления пуповины: маргинальное (15%) и оболочечное (14%), что объясняется нарушением прикрепления и ориентации бластоцисты. Также чаще регистрировались межворсинчатые кровоизлияния и приращение ворсин к эндометрию. Особого внимания заслуживает персистирующее воспаление, как правило аутоиммунный эндометрит, приводящий не только к непроходимости труб, но и системным изменениям в организме.

Восстановление фертильности после излечения бесплодия в браке

Изменения, характеризующие репродуктивную функцию женщин с бесплодием, достаточно глубоко изучены, в том числе и на нашей кафедре. Нами было установлено (Литвак О.Г., 2001; Апресян С.В., 2003), что к основным причинам бесплодия после хирургического восстановления проходимости маточных труб относят продолжающийся воспалительный процесс (95%), недиагностированную миому матки (10%), формирование повторных гидросальпинксов (50%), распространённый эндометриоз (10%), нарушения функции яичников (75%).

Воспалительные изменения в органах малого таза, а также хронический воспалительный процесс и наличие персистирующей инфекции при трубно-перитонеальном бесплодии, как правило, **сопровождаются генерализованными изменениями со стороны иммунной системы.** Среди обследованных нами пациенток у 92,5% обнаружены аномалии сывороточного содержания эмбриотропных антител — в большинстве случаев (55%) их снижение (группа гипореактивных). К группе гиперреактивных (с аномально высоким содержанием эмбриотропных антител) относились 37,5% пациенток. И лишь у 7,5% пациенток обнаружили нормальные показатели сывороточного содержания эмбриотропных антител. Патологически сниженное содержание эмбриотропных антител, наблюдавшееся у большинства женщин, на наш взгляд, вторично. По-видимому, к его развитию приводят не всегда



оправданное массивное применение антибиотиков и повышенная частота внутриматочных манипуляций (достоверно чаще проводились именно у этих пациенток). Известно, что при нерациональном использовании антибиотиков почти всегда развивается дисбактериоз, снижается общий иммунитет и, вероятно, происходит специфическая иммуносупрессия продукции эмбриотропных антител.

Согласно современным представлениям, одним из основных факторов, способствующих переносу инфекции в вышележащие отделы половой системы женщины и развитию хронического вялотекущего воспалительного процесса, являются внутриматочные манипуляции, в том числе произведённые медицинские аборт; также могут сопровождаться развитием как общей, так и специфической иммуносупрессии. Что касается количества абортов, то можно полагать, что **каждое последующее инвазивное внутриматочное вмешательство усугубляет патологические изменения, вызванные предыдущим.**

Следует отметить, что 17,5% пациенток имели в анамнезе операции тубэктомии по поводу внематочной беременности. Характерно, что ни у одной такой пациентки не было нормальных показателей эмбриотропных антител. С учётом того, что изучавшиеся регуляторы эмбриогенеза играют непосредственную роль в процессах, связанных с имплантацией оплодотворённой яйцеклетки и развитием эмбриона, изменения в содержании эмбриотропных аутоантител у пациенток с эктопической беременностью вполне ожидаемы. В этой же связи не вызывает удивления тот факт, что все пациентки, имевшие в анамнезе внематочную беременность, относились к группам гипо- и гиперреактивных, т.е. имели патологическое содержание эмбриотропных аутоантител; во всех этих случаях вполне ожидаемы разного рода нарушения имплантации оплодотворённых яйцеклеток.

Для пациенток с аномально повышенной продукцией эмбриотропных антител (гиперреактивные) характерны в первую очередь те или иные **эндокринные нарушения**. Результаты радиоиммунологического исследования содержания гипофизарных и половых гормонов в образцах крови, а также анализ графиков базальной температуры свидетельствуют, что частота встречаемости пациенток с эндокринной патологией (гиперандрогения, гиперпролактинемия, недостаточность второй фазы менструального цикла, ановуляция) была существенно выше именно в группе гиперреактивных по эмбриотропным аутоантителам (60%) по сравнению с группами нормореактивных (33,3%) и гипореактивных (18,2%).

Нарушения иммунореактивности тесно коррелируют с носительством гена GP IIIa. В группе гипореактивных пациенток аллель PL-AII (гетерозиготы) обнаруживают в 5 раз реже, чем в группе гиперреактивных женщин.

Как показали наши наблюдения, наибольшая вероятность наступления беременности у гиперреактивных и нормореактивных гетерозигот. Крайне сомнительным остаётся прогноз у гипореактивных гомозигот.

Анализ приведённых данных показал, что определение содержания эмбриотропных аутоантител и анализ крови на носительство аллелей гена гликопротеина GP IIIa — пожалуй, то основное, что при прочих равных определяет успех оперативной коррекции трубно-перитонеального бесплодия. Одним из важнейших факторов, обеспечивающих наступление беременности и дальнейшее полноценное развитие эмбриона и плода, является нормореактивность иммунной системы. **Действия практических врачей должны быть нацелены не только на восстановление анатомической проходимости маточных труб, лечение генитальной инфекции, коррекцию гормонального статуса, но и, в свете представленных сведений, — на коррекцию содержания регуляторных эмбриотропных антител.**

Важно отметить, что коррекцию иммунного статуса целесообразно проводить заблаговременно, т.е. до планируемого оперативного вмешательства, чтобы процессы репарации оперированных тканей происходили на фоне нормальной иммунореактивности. Восстановление нормо- и гиперреактивности комплексом противовоспалительного медикаментозного и немедикаментозного воздействия позволяет добиться эффекта в 40% случаев, что существенно повышает эффективность хирургического восстановления проходимости маточных труб.

Резюме

Восстановление репродуктивного здоровья женщин после оперативного лечения острых гинекологических заболеваний имеет ряд особенностей.

- Восстановление репродуктивной функции — непростая задача, поскольку в послеоперационном периоде происходит усугубление и без того нарушенного репродуктивного здоровья.
- К недостаточной эффективности восстановительного лечения приводят как общие закономерности, так и специфические для каждого заболевания. К общим следует отнести персистирующий



хронический воспалительный процесс. Его усугубляет развитие спаечного процесса органов малого таза после операции, на фоне которого формируется аномальная иммунореактивность.

К особенностям течения беременности и родов женщин после оперативного лечения острых гинекологических заболеваний следует отнести достоверно большее число осложнений в ранние сроки гестации: ранние репродуктивные потери (28,3–35,7%), в том числе неразвивающаяся беременность (12,1–21,4%), а также угроза раннего самопроизвольного прерывания (60,4–77,7%). Однако количество осложнений беременности в поздние сроки не отличается от среднепопуляционных показателей. Частота абдоминального родоразрешения среди женщин после оперативного лечения острых гинекологических заболеваний достоверно выше — 24,6% (в основном родоразрешают по совокупности относительных показаний — высокий перинатальный риск).

При использовании вспомогательных репродуктивных технологий с целью лечения бесплодия в I триместре беременности отмечают высокую частоту угрозы прерывания (при трубно-перитонеальном бесплодии 62,5%, эндокринном бесплодии 94,3%), хронического ДВС-синдрома (при трубно-перитонеальном бесплодии 60%, эндокринном бесплодии 85,7%), раннего токсикоза (при трубно-перитонеальном бесплодии 30%, эндокринном бесплодии 20%).

Литература

1. *Адамян Л.В. и соавт.* Современные подходы к хирургическому лечению внематочной беременности. Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней // Научно-медицинский вестник Центрального черноземья. — 2000. — №27. — С. 533–556.
2. *Адамян Л.В., Аскольская С.И., Зурабиани З.Р.* Современные подходы к диагностике и лечению внематочной беременности // Лапароскопия и гистероскопия в акушерстве и гинекологии. — 2002. — С. 195–200.
3. *Алиева К.У.* Оптимизация подготовки эндометрия в программе ЭКО и ПЭ у пациенток с нарушениями маточной гемодинамики: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 25 с.
4. *Аль-Тахери Н.А.* Функциональная оценка состояния яичников при нарушениях менструального цикла у девочек подросткового возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 24 с.
5. *Апресян С.В.* Оптимизация восстановления фертильности у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 24 с.

6. *Бани Одех Е.Ю.* Репродуктивное здоровье пациенток после хирургического лечения трубной беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Москва. — 2003. — 23 с.
7. *Белоглазова С.Е.* Современная тактика ведения больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1999. — 19 с.
8. *Вихляева Е.М.* Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: МИА, 1998. — 768 с.
9. *Григорьева Н.Ю., Радзинский В.Е., Соколова С.Л. и др.* Роль PLA полиморфизма гена GRIIa в развитии миомы матки, аденомиоза и их сочетания // Вестник РУДН. — 2002. — №1. — С. 17–25.
10. *Духин А.О.* Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2005. — 46 с.
11. *Жемчужина Т.Ю.* Диагностика, лечение и реабилитации женщин с трубной беременностью, развившейся после вспомогательных репродуктивных технологий: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб, 2001. — 23 с.
12. *Калинина Е.А.* Резервы повышения эффективности экстракорпорального оплодотворения при лечении бесплодия у женщин с гинекологическими заболеваниями: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — СПб., 2005.
13. *Каранашева А.Х.* Репродуктивное здоровье пациенток после резекции яичника и односторонней аднексэктомии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003.
14. *Корнеева И.Е.* Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 38 с.
15. *Краснопеева Ю.В.* Оптимизация эндохирургической тактики у детей и женщин репродуктивного возраста с кистами и опухолями яичников: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Иркутск, 2006. — 27 с.
16. *Краснопольская К.В.* Экстракорпоральное оплодотворение в комплексном лечении женского бесплодия: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 34 с.
17. *Кузнецова Е.П.* Восстановление репродуктивной функции при кистах яичников после эндоскопических операций в амбулаторных условиях: Дисс. ... канд. мед. наук. — Ижевск, 2001. — 193 с.
18. *Кузьмичёв Л.Н.* III Международный конгресс «Современные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий» // Акуш. и гинек. — 2006. — №6. — С. 72–74.
19. *Кулаков В.И., Адамян Л.В.* Роль новых технологий в повышении эффективности диагностики, хирургического и восстановительного лечения гинекологических заболеваний // Новые технологии в гинекологии. — М.: Пантори. — 2003. — С. 3–11.
20. *Кулаков В.И., Аскольская С.И.* Лечение доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников // Новые технологии в гинекологии. — М.: Пантори. — 2003. — С. 82–84.
21. *Кулаков В.И., Фролова О.Г.* Репродуктивное здоровье в Российской Федерации // Народонаселение. — 2004. — №3.
22. *Кулаков В.И.* Спорные и нерешённые вопросы вспомогательной репродукции у гинекологических больных // Акуш. и гинек. — 2006. — Приложение. — С. 4–8.
23. *Лапина Н.В.* Трубная беременность и её последствия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 23 с.



24. *Литвак О.Г.* Прогнозирование исхода лапароскопической коррекции трубноперитонеального бесплодия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2001.
25. *Леонов Б.В., Кулаков В.И.* Состояние проблемы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) в России // Акуш. и гинек. — 1998. — №1. — С. 4–5.
26. *Манукян Л.А.* Особенности течения беременности и родов после излеченного бесплодного брака: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — С. 26.
27. *Манухин И.Б., Рыжков В.В., Федосова Г.Н.* Профилактика репродуктивных потерь. — Ставрополь: изд-во «Ставрополье», 1999. — 239 с.
28. *Мишцеева Н.Г.* Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2008. — С. 46.
29. *Мукаева А.Ш.* Особенности течения и ведения беременности и родов у женщин с миомой матки при локализации плаценты в проекции миоматозных узлов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — С. 25.
30. *Назаренко Т.А., Дурилян Э.Р., Перминова С.Г.* Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия в браке // Росс. вестн. акушера-гинеколога. — 2006. — Т. 6. — №5. — С. 63–65.
31. *Оливер Ч.* Современные принципы лечения фибромиом // Лечащий врач. — 2000. — №4.
32. *Радзинский В.Е.* Проблемы материнской смертности в мировой перспективе // Вестник акушера-гинеколога. — 1997. — №2. — С. 5–9.
33. *Радзинский В.Е.* Репродуктивное здоровье в XXI веке // Материалы научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь». — 2001. — С. 1–10.
34. *Радзинский В.Е., Алеев И.А.* Бесплодие и экстракорпоральное оплодотворение в свете контраргументов (по данным VII Всемирного конгресса «Противоречия в акушерстве, гинекологии и фертильности») // Акуш. и гинек. — 2006. — №1. — С. 60–62.
35. *Радзинский В.Е., Духин А.О.* Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний / Под ред. В.Е. Радзинского, А.О. Духина. — М.: Изд-во РУДН, 2004. — 174 с.
36. *Савицкий Г.А., Савицкий А.Г.* Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). — СПб.: ЭЛБИ, 2000. — 235 с.
37. *Самойлов А.Р.* Тактика ведения беременных и родов у женщин, оперированных по поводу доброкачественных опухолей и кист яичников: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1993. — С. 50–52.
38. *Сидельникова В.М.* Неполноценная лютеиновая фаза (НЛФ) — тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности // Гинекология. — 2002. — №4.
39. *Сидорова И.С., Коган Е.А., Унанян А.Л. и др.* Клинико-морфологические особенности эндометриоза яичников // Акуш. и гинек. — 2005. — №6. — С. 43–46.
40. *Склянкина И.В.* Особенности кровотока в системе «мать-плацента-плод» и в узлах миомы матки во время беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 23 с.
41. *Сергеев А.П.* Алгоритмы диагностики и хирургического лечения прервавшейся внематочной беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2007. — 26 с.

42. Тишкевич О.Л., Жуковская С.В., Шелег С.Б. и др. Невынашивание беременности после ЭКО и ЭКО/ИКСИ // Проблемы репродукции. — 1998. — №6. — С. 34–36.
43. Третьякова Т.В., Горин В.С., Чевычалова Е.В. и др. Оценка эффективности эндоскопических операций при внематочной беременности // Новые технологии в гинекологии. — М.: Пантори. — 2003. — С. 170–171.
44. Фахрутдинова Э.Х. Репродуктивное здоровье женщин после консервативной миомэктомии. Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 143 с.
45. Филимончикова И.Д. Экспертная оценка качества и роль управляемых факторов в снижении материнской смертности // Акуш. и гинек. — 2004. — №5. — С. 17–20.
46. Хамошина М.Б. Репродуктивное поведение и контрацептивный выбор девушек-подростков Приморского края // Акуш. и гинек. — 2005. — №2. — С. 46–49.
47. Хаиукоева А.З., Эфендиева М.К. Внематочная беременность — региональные аспекты проблемы // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». — 2004. — С. 527–528.
48. Цатурян С.Я. Влияние факторов окружающей среды на репродуктивную систему девочек и девушек Московского мегаполиса: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 28 с.
49. Чередищиченко Т.С. Беременность и роды у женщин после искусственного прерывания первой беременности и здоровье их младенцев: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
50. Штыров С.В. Лапароскопия при неотложных состояниях в гинекологии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2005. — 46 с.
51. Элибекова О.С. Отдалённые результаты лечения острых гинекологических заболеваний: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 24 с.
52. Юлаев М.Ф., Ахунова А.М. Некоторые свойства экзогенной фосфолипазы А2, продуцируемой мицелием гриба *Paecilomyces viridis* // Вопросы мед. химии. — 1999. — №3. — С. 223–226.
53. Ярыгина Т.В. Оптимизация прекоцепционного обследования супружеских пар с бесплодием перед процедурой экстракорпорального оплодотворения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2007. — 22 с.
54. Bakken I.J., Skjeldestad F.E. Time trends in ectopic pregnancies in a Norwegian county 1970–2004—a population-based study // Hum. Reprod. — 2006. — Vol. 21. — №12. — P. 3132–3136.
55. Ben Hmid R., Mahjoub S., Mourali M. et al. Management of ectopic pregnancy about 77 cases // Tunis Med. — 2006. — Vol. 84. — №4. — P. 238–241.
56. Berlingieri P., Bogdanskiene G., Grudzinskas J.G. Rupture of tubal pregnancy in the Vilnius population // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2007. — Vol. 131. — №1. — P. 85–88.
57. Bouyer J. Epidemiology of ectopic pregnancy: incidence, risk factors and outcomes // J. Gynaec. Obstet. Biol. Reprod. — 2003. — Vol. 37. — Suppl. 7. — P. 8–17.
58. Duc-Goiran P., Mignot T.M., Bourgeois C. et al. Embryo-maternal interactions site: a delicate equilibrium // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1999. — Vol. 83. — P. 85–100.
59. Condous G. Ectopic pregnancy — risk factors and diagnosis // Aust. Fam. Physician. — 2006. — Vol. 35, — №11. — P. 854–857.
60. Eliio Junior J., Han K.K., Camano L. Tubal patency following surgical and clinical treatment of ectopic pregnancy // Sao Paulo Med. J. — 2006. — Vol. 124. — №5. — P. 264–266.



61. *Farhi J.* Effects of uterine leiomyomata on the results of in vitro fertilization treatment // *Hum. Reprod.* — 1995. — Vol. 10. — №10. — P. 2576–2578.
62. *Fujishita A., Masuzaki H., Khan K.N. et al.* Laparoscopic salpingotomy for tubal pregnancy: comparison of linear salpingotomy with and without suturing // *Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 19. — №5. — P. 1195–1200.
63. *George N.A., Barry Brown.* Uterinas myoma and pregnancy // *Complication of pregnancy: Medical, Surgical, Gynecological, Psychosocial and Perinatal.* Forth Edition. — 1991.
64. *Karaer A., Avsar F.A., Batioglu S.* Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* — 2006. — Vol. 46. — №6. — P. 521–527.
65. *Kelly-Weeder S., Cox C.L.* The impact of lifestyle risk factors on female infertility // *Women Health.* — 2006. — Vol. 44. — №4. — P. 1–23.
66. *Kikuchi I., Takeuchi H., Kitade M. et al.* Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2006. — Vol. 85. — №9. — P. 1120–1124.
67. *Kirk E., Condous G., Bourne T.* Ectopic pregnancy deaths: what should we be doing? // *Hosp. Med.* — 2004. — Vol. 65. — №11. — P. 657–660.
68. *Kriebs J.M., Fahey J.O.* Ectopic pregnancy // *J Midwifery Womens Health.* — 2006. — Vol. 51. — №6. — P. 431–439.
69. *Lok I.H., Sahota D.S., Rogers M.S. et al.* Complications of laparoscopic surgery for benign ovarian cysts // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* — 2000. — Vol. 7. — №4. — P. 529–534.
70. *Lyons R.A., Saridogan E., Djahanbakhch O.* The reproductive significance of human Fallopian tube cilia // *Hum. Reprod. Update.* — 2006. — Vol. 12. — №4. — P. 363–372.
71. *Mettler L., Sodhi B., Schollmeyer T. et al.* Ectopic pregnancy treatment by laparoscopy, a short glimpse // *Minim. Invasive Ther. Allied. Technol.* — 2006. — Vol. 15. — №5. — P. 305–310.
72. *Schmidt L.* Effects of infertility insurance mandates on fertility // *J. Health. Econ.* — 2007. — Vol. 26. — №3. — P. 431–446.
73. *Stephoe P.C., Edwards R.G.* Birth after reimplantation of a human embryo // *Lancet.* — 1978. — Vol. 1. — P. 336–366.
74. *Stoikov S., Emin A., Nikolova M.* Gynecological laparoscopy and treatment of ectopic pregnancy // *Akush. Ginekol.* — 2005. — Vol. 44. — №2. — P. 23–25.
75. *Suzuki T., Izumi S., Awaji H. et al.* Preservation of tubal function following methotrexate treatment for ectopic pregnancy // *Tokai J. Exp. Clin. Med.* — 2004. — Vol. 29. — №4. — P. 183–189.
76. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Endometriosis and Infertility // *Fertil. Steril.* — 2006. — Vol. 86. — Suppl. 5. — P. 156–160.
77. *Zhou Y., Damsky C.H., Fisher S.J.* Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 1. — №99. — P. 2152–2164.
78. *Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В.* Гинекологическая эндокринология // 2-е изд. — М: Медпресс, 2006. — 528 с.

ГЛАВА V

ИММУННЫЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗМА В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ. ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЁМ. БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

Слизистые оболочки женских половых путей играют важную роль в поддержании нормального функционирования урогенитальной системы. Половые органы свободно сообщаются с внешней средой, но при этом являются преградой для агрессивной бактериальной инвазии из внешней среды в слизистые оболочки влагалища, шейного канала, а также в матку, трубы и яичники.

Механизмы поддержания постоянства биоценоза половых органов

Барьерная защита от большинства микроорганизмов осуществляется за счёт выработанной в процессе фило- и онтогенеза системы путём неспецифической и иммунной резистентности. К таким защитным механизмам прежде всего следует отнести **анатомо-физиологические особенности** женских половых органов. Чёткое разграничение нижнего и верхнего отделов ограничивает возможность интраканаликулярного распространения инфекции. В первую очередь это достигается разобщением влагалища и внешней среды. В качестве естественных затворов служат физиологический гипертонус мышц промежности, суживающий вульварное кольцо, а также соприкасающиеся малые и большие половые губы.

Не меньшее значение имеет и другой биологический барьер. В половых путях женщины выделяют различные **микробиологические области (ниши)**, заселённые несколькими строго определёнными видами микроорганизмов. В каждой экологической нише размножается своя, несколько отличная от других областей популяция микроорганизмов. Несмотря на то что микроорганизмы в целом хорошо адаптируются к изменяющимся условиям обитания, под влиянием

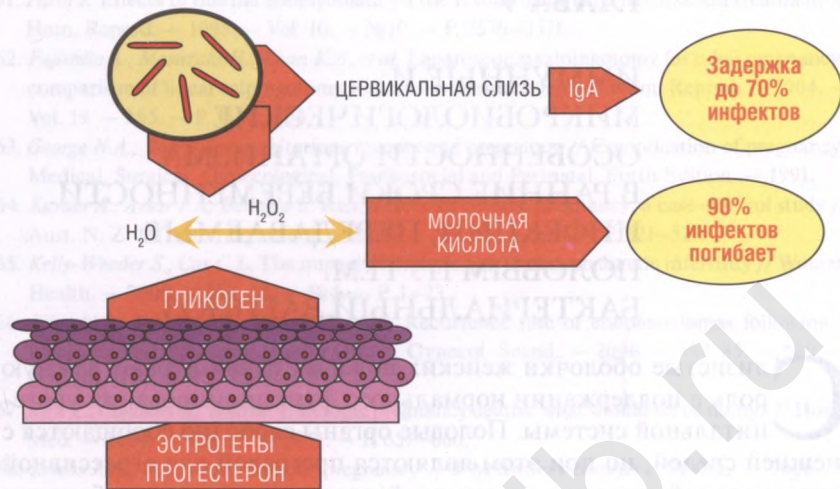


Рис. 5-1. Протективное действие лактобацилл.

неодинаковых условий в разных отделах урогенитальной системы формируется различный количественный и качественный состав микробиологических ниш.

Многослойный плоский эпителий стенки влагалища имеет общее происхождение с эндометрием (формируется из эпителия мюллеровых нитей) и, соответственно, является гормонально-зависимой тканью. Вследствие циклического влияния эстрогенов и прогестерона в разные фазы цикла осуществляется самоочищение влагалища. Под действием эстрогенов происходят рост многослойного плоского эпителия, синтез в нём гликогена, продукция слизистого секрета в шейке матки (с образованием слизистой «пробки»). Прогестерон обуславливает десквамацию и цитоллиз многослойного плоского эпителия. Во время беременности гормональные изменения в эпителии влагалища и шейки матки приводят к прогрессирующему снижению величины рН влагалищного содержимого, что вызывает рост нормальной влагалищной флоры — лактобацилл. Также этому способствует эстрогенная активность (которая приводит к увеличению количества клеток влагалищного эпителия и накоплению в них гликогена).

Гликоген — субстрат для метаболизма лактобактерий, продуцирующих молочную кислоту. Молочная кислота поддерживает кислую

реакцию влагалищного содержимого (рН 3,8–4,4), необходимую для роста лактобацилл и подавления «конкурентной» микрофлоры. Лактобактерии при этом выступают в качестве фактора неспецифической защиты. У здоровых беременных по мере увеличения срока гестации количество лактобактерий возрастает в 10 раз по сравнению с небеременными, соответственно, снижается уровень колонизации бактериями шейки матки. Эти изменения приводят к тому, что во время рождения ребёнка среда содержит микроорганизмы с низкой вирулентностью. Новорождённый контаминируется лактофлорой, которая становится основным фактором устойчивости к патогенной микрофлоре внешней среды.

Важную роль в поддержании нормального состояния женских половых органов играет вагинальная микрофлора. В настоящее время установлено, что в её состав входят грамположительные, грамотрицательные аэробные, факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы. Основным представителем вагинальной микрофлоры традиционно считалась палочка Дедерлейна.

Палочка Дедерлейна — собирательное понятие, включающее четыре вида бактерий: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. celibiosus*. *L. acidophilus* относят к роду *Lactobacillus* семейства *Lactobacilli*. Эти микроорганизмы представляют собой прямые или изогнутые палочки, обычно расположенные поодиночке или в виде цепочки; как правило, они неподвижны. Грамположительны, но при повышении кислотности и у женщин в менопаузе могут становиться грамотрицательными. Для них благоприятны анаэробные условия культивирования. Бактерии относительно кислотоустойчивы, лучше всего растут при рН 5,5–6,5 (рис. 5-1).

Кроме кислой среды, размножению патогенных микроорганизмов препятствуют образующаяся **перекись водорода и глюкоза** — субстрат жизнедеятельности лактобацилл. У здоровых женщин репродуктивного возраста преобладают перекись-продуцирующие лактобактерии. На их долю приходится 95–98% всей микрофлоры влагалища. Лактобактерии способны продуцировать перекись водорода, создавать во влагалище кислую среду путём повышения концентрации молочной кислоты, конкурировать с другими микроорганизмами за адгезию к эпителиальным клеткам влагалища, а также стимулировать иммунную систему макроорганизма.

Один из существенных механизмов формирования и обеспечения стабильности микробиоценоза — **цитoadгезия микроорганизмов.**



С одной стороны, она зависит от адгезивности микроорганизмов, а с другой стороны, её детерминируют рецепторные свойства клеток микроорганизма. Установлено, что рецепторная активность влагалищного эпителия в течение менструального цикла по отношению к ряду микроорганизмов постоянно меняется. На эпителиальных клетках влагалища в период овуляции количество рецепторов повышается, а в позднюю лютеиновую фазу — значительно снижается. В цитограммах здоровых беременных элементы влагалищного эпителия содержат значительное количество элементов стромы в виде мелких клеток с округло-овальным ядром и небольшой зоной протоплазмы, расположенных в группах или изолированно, нередко с базофильной протоплазмой. Контуров клеток влагалищного эпителия нередко расплывчаты. Лейкоциты единичные в поле зрения. Степень чистоты влагалищной флоры I—II. **Общее число видов микроорганизмов у здоровых женщин равно 9** (в 2,2 раза меньше, чем при бактериальном вагинозе, и в 3,5 раза, чем при кольпитах). Соотношение анаэробов к аэробам у здоровых беременных составляет 1,3:1 (см. ниже табл. 5-1).

При количественном исследовании микрофлоры влагалища общее число бактерий в нормальной вагинальной экосистеме не превышает 10^5 – 10^6 КОЕ/мл выделений, тогда как при бактериальном вагинозе возрастает до 10^9 – 10^{11} КОЕ/мл выделений, при вагинитах — до 10^{12} – 10^{14} КОЕ/мл выделений (рис. 5-2). У здоровых пациенток в большем количестве обнаруживают молочнокислые бактерии: лактобактерии — у 97,8%, *Lactobacillus acidophilus* — у 86,7%, бифидобактерии — у 62,2%, *Bifidobacterium adolescentis* — у 20%.

Лактобактерии высевают в 71–100% случаев, их количество достигает 10^6 – 10^9 КОЕ/мл. Защитные свойства лактобактерий реализуются за счёт антагонистической активности, способности продуцировать лизоцим, адгезивных свойств. Однако к основным механизмам, обеспечивающим колонизационную резистентность вагинального биотопа, относят кислотообразование и продукцию перекиси водорода. У здоровых женщин наиболее часто во влагалище обнаруживают лактобактерии, непатогенные коринибактерии и коагулазонегативные стафилококки. Среди облигатно-анаэробных бактерий преобладают *Bacteroides* и *Prevotella*. Следует ещё раз подчеркнуть, что **выделение микроорганизмов из влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста — нормальное явление, влагалище здоровой женщины не может и не должно быть стерильным!**

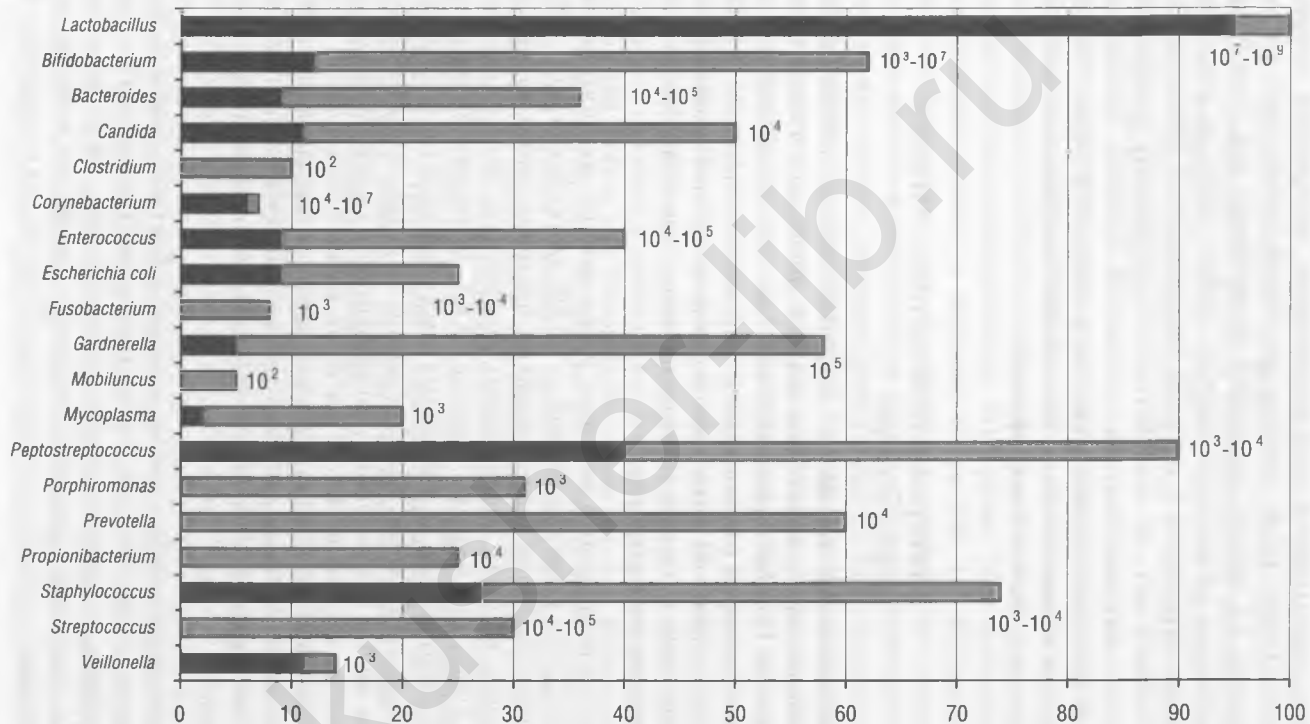


Рис. 5-2. Частота выделения микроорганизмов из влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста.



Мощным препятствием инфицированию внутренних половых органов выступает также система локальной гуморальной иммунной защиты. Её основу составляет **секреторный IgA**, продуцируемый клетками слизистой оболочки шейки матки и влагалища. Повышение активности в секретах комплемента и лизоцима (как и секреторный IgA, он способствует бактериолизу) препятствует цитоадгезии микроорганизмов к слизистой оболочке. Уровень секреторной иммунной резистентности, в частности выработка IgA, регулируется интенсивностью антигенного раздражения слизистых оболочек ацидофильной лактофлорой.

Бактериальный вагиноз, вагинит, эндоцервицит

Бактериальный вагиноз — невоспалительное инфекционное заболевание, характеризующееся дисбиозом генитального тракта. При бактериальном вагинозе под воздействием определённых факторов (гормональные нарушения, применение антибиотиков, ослабление иммунной системы и др.) происходит резкое снижение уровня перекись-продуцирующих лактобактерий вплоть до их полного исчезновения.

Частота бактериального вагиноза у беременных женщин составляет 37–42,4%, у небеременных — 57,6% (Анكيرская А.С., 1995). К важным факторам риска развития бактериального вагиноза у беременных относят дисбактериоз кишечника, острые и хронические инфекции половых органов, ЖКТ, мочевыводящих путей, антибиотикотерапию и вторичный иммунодефицит, аллергические заболевания, стресс, неполноценное питание, постоянное воздействие малых доз радиации, загрязнённость окружающей среды. При бактериальном вагинозе на фоне резкого подавления резидентной лактофлоры возникает симбиоз ряда условно-патогенных микроорганизмов, количество которых в десятки и сотни тысяч раз превышает их доленое участие в составе нормального микроценоза влагалища.

Дискуссионным остаётся вопрос о передаче бактериального вагиноза половым путём. Известно, что его преимущественно диагностируют у женщин, ведущих активную половую жизнь, часто меняющих половых партнёров. Скептическая точка зрения на половой путь передачи бактериального вагиноза опирается на ряд исследований, в

которых описаны результаты наблюдений за супружескими парами и подростками, ведущими регулярную половую жизнь, — **статистическая достоверность передачи бактериального вагиноза половым путём не установлена.** Также попытки лечения половых партнёров не снизили число рецидивов заболевания у женщин, страдающих бактериальным вагинозом.

При этом состоянии происходит замещение лактобактерий другой микрофлорой, часто *Gardnerella vaginalis*, которую долгие годы считали основным возбудителем бактериального вагиноза. *G. vaginalis* относится к микроаэрофильным бактериям. Этот микроорганизм обнаруживают всегда в высоком титре (10^7 – 10^8 КОЕ/мл) у 69% женщин. Характерно, что *G. vaginalis* не продуцирует амины. Эти бактерии высвобождают большое количество пировиноградной кислоты и аминокислот, которые утилизируются другой влагалищной микрофлорой. Именно поэтому *G. vaginalis* способствует росту анаэробов, которые, в свою очередь, декарбосилируют аминокислоты, увеличивая тем самым концентрацию аминов во влагалищном секрете. Амины (кадаверин, путресцин и др.) придают влагалищным выделениям неприятный запах, который может усиливаться во время полового акта, при попадании во влагалище спермы. Во влагалище создаются условия для массивного размножения таких строгих анаэробов, как *Prevotella/Porphyromonas spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.* С выработкой анаэробными бактериями аминов связывают также увеличение рН влагалищного отделяемого и выраженное снижение доли молочнокислых бактерий, которые в норме поддерживают кислую среду влагалища. По мнению А.М. Савичевой и соавт. (2002), **диагнозы «гарднереллёз», «микоплазмоз», «уреаплазмоз», «анаэробный вибриоз» не отражают этиологического диагноза заболевания; намного правильнее считать состояние вагинальным дисбиозом.**

Бактериальный вагиноз можно рассматривать как синдром с полимикробной этиологией. Чаще других и в высокой концентрации высевают *Pr. melaninogenica* (39,5%), *Pr. bivia* (20,5%), с высокой частотой выделяют пептострептококки, особенно *P. magnus* и *P. productus*, достаточно часто обнаруживают *M. hominis* (60–75%). Значительно реже определяют *Propionibacterium spp.*, *Clostridium ramosum*, *Veillonella parvula* и *Fusobacterium spp.* Несмотря на менее выраженные видовые диапазоны микроорганизмов при бактериальном вагинозе по сравнению с кольпитами, до 96% случаев бактериального вагиноза характеризуются выделением ассоциаций микроорганизмов.



Суммарная концентрация бактерий превышает 10^7 – 10^8 КОЕ/мл. Лактобактерии выделяют только у 27% пациенток с бактериальным вагинозом в концентрации, не превышающей 10^4 КОЕ/мл, и только у 28% штаммы продуцируют перекись водорода (Байрамова Г.Р., 2001).

В настоящее время диагностика бактериального вагиноза основывается на четырёх основных критериях:

- наличие жидких сероватых белей;
- увеличение рН более 4,5–4,7;
- положительный аминный тест (появление или усиление запаха «гнилой рыбы» при смешивании влагалищного содержимого с 10% гидроокисью калия);
- появление в мазках характерных «ключевых» клеток.

Аминотест положителен в 83,1% случаев. «Ключевые» клетки представляют собой эпителиальные клетки с адгезированными на них грамотрицательными микроорганизмами, поэтому «ключевые» клетки лучше видны в мазках, окрашенных по Граму. «Ключевые» клетки обнаруживают у 94,2% пациенток с бактериальным вагинозом, тогда как у здоровых женщин они отсутствуют. Появление «ключевых» клеток при бактериальном вагинозе связывают с дистрофическими изменениями в слизистой оболочке влагалища, повышением слущивания эпителия и усиленной адгезией грамотрицательных микроорганизмов к этим клеткам (Цвелёв Ю.В., Кира Е.Ф., 2003).

Считают, что для постановки диагноза достаточно трёх критериев из перечисленных четырёх. Указанные клинические признаки впервые были описаны R. Amsel в 1983 г. и до сих пор служат диагностическим стандартом для широкой скрининговой практики.

В настоящее время **весьма актуально определение влагалищного рН** — показателя кислотно-щелочного баланса среды влагалища. Кислотно-щелочной баланс зависит от жизнедеятельности нормальной или патогенной микрофлоры. Эту особенность заметили в 80-е годы прошлого века и стали использовать для диагностики вначале бактериального вагиноза, а затем и других заболеваний влагалища. Для выполнения рН-метрии можно использовать универсальную индикаторную бумагу с эталонной шкалой или различные модификации рН-метров. Материалом для исследования может быть либо вагинальное отделяемое, либо смыв содержимого влагалища стерильным физиологическим раствором с

нейтральным значением pH. Чувствительность и специфичность теста составляет 89% и 85% соответственно. Также используют pH-индикаторные полоски. При введении во влагалище тест-полоска сразу же меняет цвет в соответствии с уровнем pH влагалища. Цвет тест-полоски следует сравнить с цветовой шкалой, чтобы определить уровень pH. Чем темнее цвет тест-полоски, тем выше уровень pH.

pH более 4,4 служит критерием для соответствующего лечения. В зависимости от уровня pH можно провести диагностику воспалительных заболеваний.

- Нормоценоз — pH 4,0–4,4.
- Бактериальный вагиноз — pH более 4,4.
- Трихомонадный кольпит — pH 5,0–6,0.
- Атрофический вагинит — pH более 6,0.
- Аэробный вагинит — pH более 6,5.

Бактериальный вагиноз, наряду с другими заболеваниями нижних отделов половых путей, остаётся серьёзной медико-социальной проблемой (Роговская С.И., Прилепская В.Н., 2002). В последние годы бактериальному вагинозу придаётся клиническая значимость как ведущей причине вагинальных выделений, беспокоящих женщину, и различных осложнений после гинекологических операций, беременности и родов. Более того, показано, что **нитрозамины (продукты метаболизма облигатных анаэробов) являются коферментами канцерогенеза и могут быть одной из причин развития диспластических процессов и даже рака шейки матки.**

Исследования С.М. Белобородова (2003) продемонстрировали отрицательную роль бактериального вагиноза в осуществлении программы ЭКО и переноса эмбрионов. Установлено, что при бактериальном вагинозе создаются условия для инфицирования эндометрия условно-патогенными микроорганизмами, что способствует формированию субклинических воспалительных реакций в эндометрии, препятствующих полноценной имплантации и плацентации. Частота имплантации эмбрионов в программе ЭКО и переноса эмбрионов была достоверно ниже у пациенток с бактериальным вагинозом (5,7%) по сравнению с пациентками с нормоценозом (10,2%), тогда как частота прогрессирующей беременности также достоверно снижалась — 14,3% против 26%.

Результаты исследований Г.Р. Байрамовой (2000) позволили выделить два варианта клинического течения бактериального вагиноза:



бессимптомное течение и течение с клиническими проявлениями. При бессимптомном течении при положительных лабораторных признаках клинические проявления отсутствуют. Для второго варианта течения характерны длительные (в среднем 2–3 года) обильные выделения. В начале заболевания бели имеют жидкую консистенцию, белый или с сероватым оттенком цвет. При длительном течении заболевания они приобретают желтовато-зелёную окраску, становятся более густыми, слегка тягучими, липкими, нередко напоминают творожистую массу, пенятся, равномерно распределяются по стенкам влагалища. Количество белей в среднем составляет около 20 мл в сутки (примерно в 10 раз выше, чем в норме) (Цвелёв Ю.В., Кира Е.Ф., 2003).

Данные о частоте и влиянии бактериального вагиноза на течение беременности достаточно разноречивы. А. Azaroon, S. Darvishzadeh (2006) отмечают, что с увеличением срока гестации частота выявления бактериального вагиноза возрастает. В 16–20 нед его диагностируют у 33,1% беременных, а после 36 нед — у 66,9%. При этом авторы отмечают достоверное увеличение таких осложнений, как преждевременные роды и родовое излитие околоплодных вод. По мнению D.B. Nelson et al. (2007), бактериальный вагиноз приводит к увеличению частоты репродуктивных потерь в начале II триместра беременности. Однако сам факт обнаружения вагиноз-ассоциированных условно-патогенных микроорганизмов не является фактором риска поздних репродуктивных потерь; авторы считают таким фактором риска снижение титра *Lactobacillus spp.* Иной точки зрения придерживается А. Ugwumadu (2007), который не считает бактериальный вагиноз и ассоциированную с ним условно-патогенную микрофлору фактором риска поздних репродуктивных потерь и преждевременных родов. Автором установлено, что у 80% женщин с бактериальным вагинозом беременность завершается срочными самопроизвольными родами, что ставит под сомнение целесообразность лечения бактериального вагиноза и уничтожение ассоциированной с ним условно-патогенной микрофлоры во время беременности.

Мы считаем, что стремление достичь нормоценоза без агрессивной антибактериальной терапии на начальных этапах лечения — необходимое условие благоприятного течения беременности. Тем не менее попытки достичь стерильности влагалища без восстановления эубиоза — гораздо более вредное по последствиям деяние, чем отказ от лечения бактериального вагиноза.

По данным различных авторов, в настоящее время влагалищные инфекции занимают первое место в структуре всех инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов (Серебренник Е.Л., 1996; Адаскевич В.П., 1999).

Вагинит (кольпит) — острое воспаление слизистой оболочки влагалища. Вытеснение одним условно-патогенным видом других членов микробного сообщества приводит к развитию клинической симптоматики вагинита с выраженной местной лейкоцитарной реакцией и другими признаками воспаления.

В настоящее время вагиниты имеют следующие особенности течения:

- снижение частоты первично острых заболеваний;
- стёртое начало и течение, за которыми следует выраженное обострение;
- восходящее распространение и генерализация процесса;
- полиэтиологичность (микст-инфекция).

Количество штаммов строгих анаэробов при кольпитах в 2,6 раза превышает норму. Однако, в отличие от женщин с бактериальным вагинозом и здоровых женщин, у пациенток с кольпитом преобладает **аэробная микрофлора** (её больше в 1,8 раза по сравнению с анаэробными штаммами). При вагинитах в основном высевают представителей энтеробактерий: кишечную палочку (45,7%), клебсиелл (31,4%), энтеробактерий (25,7%). В 28,6% случаев диагностируют золотистый стафилококк, в 25,7% — β -гемолитические стрептококки группы В. Из строгих неспорообразующих анаэробов чаще других высевают бактероиды (рис. 5-3).

Эндоцервицит — воспаление слизистой оболочки канала шейки матки. Возникновению заболевания способствуют незащитные разрывы шейки матки после родов, опущение половых органов, раздражение шейки матки химическими и/или механическими (внутриматочными контрацептивами) средствами, хронические воспалительные процессы матки, придатков, влагалища. Для слизисто-гнойного эндоцервицита **характерно наличие гнойных или слизисто-гнойных выделений, видимых в шеечном канале или на тампоне при эндоцервикальном исследовании (swab test).**

Истинная распространённость этого заболевания неизвестна, но наиболее часто его наблюдают у молодых, сексуально активных женщин с низким социально-экономическим уровнем (Никонов А.П.,

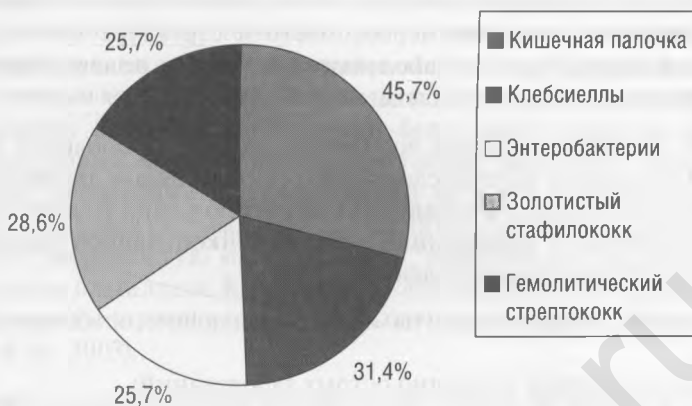


Рис. 5-3. Основные микроорганизмы, выявляемые при вагинитах.

Асцатурова О.Р., 2003). Причиной слизисто-гнояного эндоцервицита чаще всего (60–70%) выступают возбудители, передаваемые половым путём: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*. Тем не менее в 30–40% случаев не удаётся выделить ни того, ни другого возбудителя. При этом возможно обнаружение в цервикальном канале других микроорганизмов: *M. hominis*, *U. urealyticum* и других, однако вследствие того, что все они являются частью нормальной влагалищной микрофлоры, их истинное этиологическое значение остаётся неясным.

Критерии диагностики:

- гнойное отделяемое из цервикального канала (swab test);
- кровоточивость, отёк и эритема в области наружного зева шейки матки;
- более 30 полиморфноядерных лейкоцитов в мазке из цервикального канала (окраска по Граму).

Тем не менее критерии диагностики цервицитов (особенно при стёртой симптоматике) недостаточно стандартизированы.

Если проводить аналогию между микроскопической оценкой биоценоза влагалища и степенью его чистоты, то **нормоценоз будет соответствовать I степени чистоты влагалища, промежуточный тип — II степени, а вагинит — III и IV степени.**

При колонизации влагалища и шейки матки некоторыми видами микроорганизмов возможно развитие воспалительного процесса

Таблица 5-1

Микроскопическая оценка биоценоза влагалища у беременных

Состояние биоценоза	Характеристика	Клинические проявления
Нормоценоз	Доминирование лактобактерий, отсутствие грамотрицательной флоры, спор, мицелия, псевдогифов, единичные лейкоциты, эпителиальные клетки	Типичное состояние нормального биотопа влагалища
Промежуточный тип	Умеренное или сниженное количество лактобактерий, наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек; присутствуют лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки	Часто наблюдают у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями
Бактериальный вагиноз (дисбиоз влагалища)	Отсутствие или малое количество лактобацилл; массивное общее количество бактерий с абсолютным доминированием морфотипов бактероидов, мобилункус, гарднереллы; выявление «ключевых» клеток среди эпителиальных клеток поверхностных слоёв; отсутствие или единичные лейкоциты в редких полях зрения; отсутствие или незавершённость фагоцитоза	Наблюдают у женщин без клинических признаков кольпита, возможны серые липкие выделения («чашка молока, вылитая во влагалище»)
Вагинит	Большое количество лейкоцитов, макрофагов, зернистая дистрофия эпителиальных клеток, «пестрота пейзажа», выраженный фагоцитоз, наличие условно-патогенной и патогенной микрофлоры	Жалобы на бели, жжение, зуд

Иммунные и микробиологические особенности организма в ранние сроки беременности. Инфекции, передаваемые...



не только в половых путях, но и в мочевыделительных органах. При обнаружении в мазке у беременных стрептококка группы В частота гестационного пиелонефрита составляет 27,5%. При колонизации мочевого тракта стрептококками группы В внутриутробное инфицирование плода наблюдают у 22% беременных (Оганян К.А., 2008). А. O valle et al. (2006) проводили изучение влияния антибактериальной терапии на исходы беременности и родов у 84 беременных с эндоцервицитом и угрозой преждевременных родов в 24–34 нед гестации. Авторами установлено, что включение антибактериальной терапии в комплекс мероприятий, направленных на сохранение и пролонгирование беременности, у беременных с эндоцервицитом не влияет на материнские и перинатальные потери.

В основе патогенеза вагинитов и бактериального вагиноза беременных лежит нарушение микроэкологии влагалища, обусловленное снижением иммунной и неспецифической резистентности. При этом **бактериальные вагинозы возникают на фоне снижения местного иммунитета и активности лизоцима, а вагиниты — при выраженных изменениях лимфоцитарного потенциала (снижение относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов с одновременным снижением содержания В-лимфоцитов и повышением количества Т-лимфоцитов).**

Гуморальное звено иммунитета при бактериальном вагинозе практически не изменяется, тогда как при вагинитах выявляют снижение уровней основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови: IgG — на 35,7%, IgA — на 15,7%, IgM — на 12,7%. Также падает содержание секреторного иммуноглобулина во влагалищном содержимом (sIgA) и лизоцима — показателя неспецифической резистентности. Показатели при бактериальном вагинозе и при нормоценозе достоверно различаются.

Выраженное снижение всех факторов гуморального иммунитета в сочетании с высокой инфицированностью слизистых оболочек влагалища и высоким уровнем бактериурии обуславливает выделение беременных с вагинитом и бактериальным вагинозом в группу риска по реализации восходящей инфекции у матери и развитию инфекционно-воспалительных заболеваний плода и новорождённого (Серебрянник Е.Л., 1996).

В настоящее время внимание многих исследователей привлекает **изучение цервик-вагинальной жидкости.** Она представляет собой микст вагинального секрета, отделяемого шейки матки, эндомет-

рия и маточных труб (DI Quinzio M.K. et al., 2007; Wasiela M. et al., 2005). Предполагают, что находящиеся во влагалище микроорганизмы в результате своей жизнедеятельности продуцируют ряд метаболитов, по содержанию которых можно судить о состоянии биоценоза и прогнозировать развитие и исход воспалительных заболеваний. Также на основании изменений некоторых биохимических и биофизических показателей станет возможным понимание закономерностей формирования патологических процессов, на основании которых начнутся разработки новых подходов в лечении заболеваний женской репродуктивной системы (Кира Е.Ф., 2001).

J.L. Shaw et al. (2007) установили, что цервико-вагинальная жидкость содержит всего 685 различных протеинов, из них около 30% составляют внеклеточные или мембранные белки. Авторы считают, что протеины цервико-вагинальной жидкости могут выступать в качестве потенциальных биомаркёров инфекции и малигнизации цервикального эпителия.

L.J. Tang et al. (2007) отмечают, что протеины, а также их фрагменты, свободно обнаруживаемые в цервико-вагинальной жидкости, являются протеинами плазмы, попавшими в цервико-вагинальную жидкость путём трансудации.

Помимо изучения белков цервико-вагинальной жидкости, проводят исследования и других её составляющих. Влагалищная жидкость содержит органические и неорганические вещества. Среди электролитов обнаруживают ионы натрия, калия, магния и хлориды. Мочевина и глюкоза во влагалищной жидкости являются одновременно питательными субстратами для микроорганизмов и осмотически активными веществами, определяющими водно-электролитный баланс влагалищной жидкости. S. Ehrstrom et al. (2006) изучали содержание глюкозы во влагалищной жидкости у 38 женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом и у 45 здоровых женщин. Определение содержания глюкозы во влагалищной жидкости проводилось до и после проведения теста на глюкозотолерантность. В ходе исследования установлено отсутствие достоверных различий в изменении уровня глюкозы во влагалищной жидкости и плазме крови.

P. Yasodhara et al. (2006) исследовали состояние локального иммунитета нижних половых путей у небеременных женщин-индианок с низким социально-экономическим статусом. Наиболее высокая частота бактериального вагиноза и снижение уровня IgA в церви-



ко-вагинальной жидкости обнаружена среди женщин с индексом массы тела по Вгау менее 16. У женщин с индексом массы тела свыше 18,5 уровень IgA высокий. Авторы считают, что характер питания — важный фактор формирования локального иммунитета и, соответственно, бактериального вагиноза.

Нами (Широкова С.В., 2008) было установлено, что для биохимического и физико-химического состава влагалищного секрета здоровых женщин характерны следующие константы:

- рН $4,21 \pm 0,02$;
- общий белок $3,23 \pm 0,14$ г/л;
- глюкоза $5,5 \pm 0,54$ ммоль/л;
- АсАТ $69,3 \pm 14,09$ Ед/л;
- железо $450,2 \pm 25,2$ мкмоль/л.

Биохимические свойства влагалищного содержимого здоровых беременных достоверно связаны с микробиологическими особенностями влагалищного биотопа. При бактериальном вагинозе увеличивается рН влагалища, снижается содержание глюкозы, увеличивается активность АСТ и содержание натрия. На основании проведенного исследования биохимических свойств влагалищного содержимого у беременных с анемией и хроническим пиелонефритом в ранние сроки беременности установлены следующие особенности.

- Особенности биоценоза влагалища беременных с анемией в ранние сроки беременности заключаются в снижении количества лактобактерий в вагинальном секрете (10^7 – 10^8 КОЕ/мл), увеличении рН, снижении общего белка и ионов железа. У беременных с анемией гипореактивность диагностирована в 22,6% случаев, гиперреактивность — в 16,9%.
- Особенности биоценоза влагалища беременных с хроническим пиелонефритом в ранние сроки беременности: снижении количества лактобактерий до 10^4 – 10^5 КОЕ/мл, увеличении спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (преобладают эпидермальный стафилококк и кишечная палочка), частое инфицирование хламидиями, вагиноз-ассоциированными микроорганизмами, а также вирусами [цитомегаловирус, вирус простого герпеса (ВПГ) I, II типа], повышение активности внутриклеточных ферментов (АСТ, амилазы) и снижение уровня железа во влагалищном секрете. У 44,7% женщин с хроническим пиелонефритом беременность протекает на фоне гипореактивности.
- Особенности биоценоза влагалища беременных при сочетании анемии и хронического пиелонефрита в ранние сроки беременнос-

ти: достоверное снижение количества лактобактерий в вагинальном секрете до 10^4 – 10^5 КОЕ/мл, увеличение спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, в частности энтерококков, кишечной палочки, стафилококков и стрептококков, увеличение рН, повышение активности внутриклеточных ферментов (АСТ, амилазы) и снижение уровня железа во влагалищном секрете.

Инфекционно-воспалительные заболевания матери — наиболее частая причина невынашивания беременности, мертворождений; эти заболевания занимают ведущее место в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности.

Повышенный научный и практический интерес к данной проблеме обусловлен не только широким распространением бактериальных вагинозов и вагинитов во многих странах мира, но и тем, что это заболевание является значительным фактором риска, а в ряде случаев и непосредственной причиной развития тяжёлых инфекционных поражений женских половых органов, плода и новорождённого.

По данным литературы (Идрисова Р.С. и соавт., 1991; Ли Т.С., 1993), частота гибели плодов и новорождённых вследствие инфекции колеблется в пределах 17–36% по отношению к общему показателю перинатальной смертности.

Изменение структуры инфекций в акушерской и неонатологической практике и биологических свойств возбудителей обуславливают существенные трудности в проведении рациональной этиотропной и патогенетически обоснованной терапии бактериального вагиноза.

Многие исследователи (Серебренник Е.Л., 1996; Целкович Р.Б. и соавт., 2002) отмечают высокую частоту осложнений беременности, родов и послеродового периода. Так, например, частота угрозы прерывания беременности у женщин с вагинитом составляет $56,8 \pm 8,02\%$, с бактериальным вагинозом — $40,96 \pm 5,05\%$. У каждой пятой-шестой женщины с генитальной инфекцией беременность заканчивается спонтанным абортom. Н.Г. Кошелева, Т.А. Плужникова (2002) отмечают смену микробиоценоза генитальных инфекций у женщин с невынашиванием. В 1995–1996 гг. преобладали хламидии и микоплазмы (частота их выявления у небеременных достигала 18,5% и 22% соответственно), а в последнее время первые места занимает уреоплазма — обнаруживают у 27,5% женщин (по данным 2001 г.), *Candida albicans* — в 23,7% случаев, *Gardnerella vaginalis* — в 15,3%. Обращает на себя внимание **высокая частота неразвивающейся беременности при**



наличии генитальной инфекции. У каждой второй женщины с вагинитом и каждой третьей с бактериальным вагинозом роды осложняются преждевременным излитием околоплодных вод, что значительно превышает подобные показатели в общей популяции (17,4%).

Характерны весьма высокие показатели гнойно-септической послеродовой заболеваемости у больных вагинитами и бактериальными вагинозами. Среди больных вагинитами эндометрит диагностирован в 11,7% случаев, при бактериальном вагинозе — в 0,5%.

Изучение данных о физическом развитии и состоянии здоровья новорождённых, особенностях течения у них периода адаптации, наличия различных заболеваний и патологических состояний за время пребывания в отделении новорождённых показало, что у беременных с кольпитом рождается 24,9% новорождённых с внутриутробной гипотрофией, а при бактериальном вагинозе — 13,2%, что, соответственно, в 9 раз и 3 раза чаще, чем у здоровых матерей. Показана высокая частота внутриутробных инфекций у младенцев от матерей с вагинитом и бактериальным вагинозом (135‰ и 98‰ соответственно). Ряд авторов указывает на **наличие причинно-следственной связи между перинатальной смертностью и состоянием плаценты при инфекции матери** (Кира Е.Ф., 1995).

В этиологии внутриутробного инфицирования плода играют роль многие виды условно-патогенных микроорганизмов (*Escherichia coli*, виды *Enterobacteriaceae*, *Proteus*, стрептококки, золотистый стафилококк). Их обнаруживают как в монокультуре, так и в ассоциации с другой микрофлорой.

Обращают на себя внимание и показатели ранней неонатальной инфекционно-воспалительной заболеваемости: 46 и 13% соответственно у новорождённых от матерей с вагинитами и бактериальными вагинозами при полном отсутствии её у новорождённых от матерей с нормоценозом влагалища. Клинические проявления гнойно-септических заболеваний у детей, рождённых матерями с вагинитами и бактериальными вагинозами, различны: при вагинитах в основном диагностирована пневмония, при бактериальном вагинозе — омфалит и конъюнктивит.

Успешная профилактика восходящей инфекции половых путей возможна только при сочетании двух факторов: снижения числа патогенных бактериальных возбудителей на слизистых оболочках влагалища путём его санации и повышения общей и местной иммунорезистен-

тности. Полная санация чревата последующим инфицированием прежним спектром возбудителей или, в случаях стационарного лечения, госпитальной микрофлорой.

Так или иначе, но спектр значимых факторов для развития инфекционного процесса и реализации его в гнойно-воспалительные заболевания матери и ребёнка на протяжении последних двух десятилетий изменился мало. По-прежнему выделяют в высоких титрах (10^5 и более КОЕ) *E. coli*, *S. aureus*, *Streptococcus* группы B, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. Обнаружение любых других возбудителей, особенно представителей нормального биоценоза, в титрах ниже 10^5 КОЕ без клинической симптоматики и при отсутствии бактериоскопически верифицируемого воспалительного процесса (более 30 лейкоцитов в поле зрения) на фоне достаточного количества лактобактерий (не менее 10^5 КОЕ) **не должно быть основанием для антибактериальной терапии. Следует попытаться восстановить биоценоз.**

Оптимальным вариантом микробиологической коррекции можно считать **восстановление нормальной микрофлоры влагалища**, т.е. достижение выраженной ацидофильной ориентации вагинальных микроорганизмов.

Впервые метод биологической коррекции микробиологии влагалища с целью профилактики восходящей инфекции был применён авторами настоящего руководства у клинически здоровых беременных (Лапина В.М., 1989). Исследование микробиоценоза родовых путей в динамике традиционно используемых методов санации, включая применение дезинфектантов, местное и парентеральное назначение антибиотиков с учётом данных антибиотикограммы, показало, что микрофлора половых путей даже клинически здоровых женщин была чувствительна к этому методу терапии только в 25% случаев. К 5–6-му дню терапии обсеменённость слизистых оболочек вновь возросла до 81,8–100%, причём в 50–66,6% случаев — за счёт ассоциации микроорганизмов. Более мощный хлорсодержащий антисептик — хлоргексидин — обладал более выраженным немедленным эффектом. Непосредственно после обработки раствором хлоргексидина в 95% случаев посевы со слизистых оболочек были стерильными, а через 2–3 ч вновь оказывались заселёнными условно-патогенными микроорганизмами в 95% наблюдений, **а в 50% случаев микрофлора оказывалась даже более патогенной, чем до начала лечения.** Последующее восстановление нормального микробиоценоза дости-



галось путём использования ацидофильных лактобактерий с выраженными ацидофильными и конкурентоспособными свойствами.

В те годы (конец 80-х — 90-е) путём длительного отбора мы остановились на ацидофильных лактобактериях штамма КЗШ24. Воздействие ацидофильными лактобациллами проводилось в двух модификациях: при обнаружении патогенной микрофлоры после предварительной обработки хлоргексидином по типу заселения «на пустом месте», а в случаях, когда сроки позволяли провести плановую коррекцию, биологическую санацию осуществляли без предварительной обработки дезинфектантами, используя лишь конкурентные свойства лактобацилл этого штамма.

В настоящее время, несмотря на многочисленные исследования, посвящённые коррекции микробиоценоза влагалища, терапия бактериального вагиноза во время беременности остаётся сложной проблемой из-за возможного неблагоприятного воздействия дезинфектантов на плод. **Лечение бактериального вагиноза в ранние сроки беременности является наиболее эффективной профилактикой осложнений во время беременности и родов.** Однако использование в I триместре большинство дезинфектантов мы считаем нецелесообразным, более того — опасным (все они относятся к группам опасности С и D). Наиболее логично проводить лечение бактериального вагиноза дотацией лактобактерий.

Разрешённым к применению в I триместре беременности является повидон-йод («Бетадин») в связи с отсутствием у него тератогенного действия, а также в силу широкого спектра его антимикробной активности (Азарова О.Ю. и соавт., 2002). Важным отличительным преимуществом этого препарата выступает восстановление кислой среды влагалища — рН 4,4–4,5. Это, с одной стороны, препятствует вегетированию патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, с другой стороны — создаёт благоприятные условия для размножения лактобактерий. Эффективны и препараты с антианаэробной активностью: метронидазол и клиндамицина фосфат. Их использование возможно только во II–III триместрах беременности (Азарова О.Ю. и соавт., 2002). Многочисленные исследования показали, что местное применение препаратов с антианаэробной активностью не уступает по эффективности пероральным препаратам и имеет ряд преимуществ (Ferris D.G. et al., 1995). Рутинное лечение половых партнёров не проводят, так как это не влияет ни на успех проводимой терапии, ни на частоту рецидивов.

Целесообразно применение фитосредств. К группе фитоантибиотиков относят чеснок, дамиану, желтокорень канадский, чёрный орех.

Противомикотическим действием обладают кора дерева По д'Арко, гвоздика, ромашка аптечная, барбарис. Интерфероноподобные свойства обнаружены у кошачьего когтя, эхинацеи, грибов (рейши, шиитаке), зелёных водорослей (хлорелла, спирулина).

По существующим в настоящее время представлениям (Ленцнер А., 1998; Гвасалия А.Г., 2004), **коррекция микробиоценоза влагалища невозможна без коррекции биоценоза ЖКТ**. Дисбиоз влагалища необходимо рассматривать как проявление нарушенного микробиоценоза и в ЖКТ в связи с постоянной возможностью подселения условно-патогенных микробов из прямой кишки во влагалище. Интересно исследование А.Г. Гвасалия (2004), установившее клиническое значение запоров при беременности. В течение беременности запоры возникают у 26,4% женщин. Отмечено, что толстокишечный стаз как источник постоянного выброса серотонина может привести к угрозе прерывания беременности в ранние сроки. Так, у каждой второй женщины (52,3%) с запором беременность осложнилась угрозой прерывания беременности и привела к самопроизвольному выкидышу в 23,1% случаев. Характерна высокая частота неразвивающейся беременности (15,4%) и преждевременных родов (22,2%). Послеродовые эндометриты достоверно чаще развивались у пациенток с запорами, показатель составил 17,8%. Такие данные ещё раз свидетельствуют о патогенетической взаимосвязи хронического стаза, дисбиоза кишечника с нарушениями генитального биоценоза.

Установлено, что у беременных при запорах угнетается индигенная флора и условно-патогенная начинает пролиферировать не только в толстой кишке, но и в мочеполовом тракте. Наиболее характерный признак дисбиоза толстой кишки — снижение количества лакто- и бифидобактерий при увеличении числа штаммов *E. coli* с пониженными ферментативными или патогенными свойствами (наблюдают у 65–80% беременных с запорами). Для микробного пейзажа цервикального канала беременных с запорами характерен дефицит или полное отсутствие лакто- и бифидобактерий на фоне конкурентного замещения их представителями факультативных условно-патогенных микроорганизмов (кишечная палочка, золотистый и эпидермальный стафилококк) (Гвасалия А.Г., 2004).

Устранение толстокишечного стаза приводит к нормализации содержания лакто- и бифидофлоры. С этой целью необходимо использовать пребиотики (фруктоолигосахариды, яблочный пектин, морковный порошок), зубиотики («Флоралдофилус», представляющий собой ком-



плекс живых бактерий: *L. acidophilus* — 40%, *Bifidobacterium bifidum* — 20%, *Bifidobacterium longum* — 20%, *L. bulgaricus* — 10%, *Streptococcus thermophilus* — 10%, фруктоолигосахариды — 500 мг), пробиотики, содержащие бифидобактерии (например, «Бифидумбактерин»), лактобактерии (например, «Лактобактерин», «Вагилак»*) (табл. 5-2).

В качестве нового эффективного метода коррекции биоценоза влагалища используют также **искусственное закисление влагалищной среды с использованием L-аскорбиновой кислоты** («Вагинорм С») в виде влагалищных таблеток с замедленным высвобождением. Созданная таким образом кислая среда во влагалище ингибирует рост условно-патогенной микрофлоры и одновременно способствует восстановлению собственной микрофлоры влагалища (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*) в течение нескольких дней. Следует отметить, что это единственный доказанный способ восстановить рост *собственных* лактобактерий. Препарат разрешён к применению начиная с I триместра беременности.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании (Petersen E.E., Magnani P., 2004) был показан положительный эффект вагинального применения L-аскорбиновой кислоты: в группе применения препарата микрофлора влагалища нормализовалась достоверно чаще, чем в группе плацебо — 79,1% против 53,3%.

К штаммам микроорганизмов, рассматриваемых в качестве биотерапевтических агентов, предъявляют следующие требования:

- способность прикрепляться к эпителиоцитам и приживаться во влагалище;
- продуцирование молочной кислоты и бактериоцинов, подавляющих рост и размножение возбудителей инфекций;
- неинвазивность и непатогенность;
- устойчивость к вагинальным спермицидам;
- отсутствие канцерогенности;
- сохранение биологических свойств при хранении.

По-прежнему актуальной в проблеме инфекций урогенитального тракта остаётся достоверная дифференциальная диагностика между носительством, бактериальными вагинозами, с одной стороны, и вагинитами, цервицитами как реализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями, с другой стороны (рис. 5-4).

Не оправдало себя и, более того, оказалось вредным назначение антибиотиков только по результатам микробиологических исследо-

* Прежнее название — «Лактогин».

Основные препараты для коррекции биоценоза влагалища

Препарат	Состав	Схема применения
«Бифиформ»	Бифидобактерии не менее 10^7 , энтерококки не менее 10^7	По 1 капсуле 3–4 раза в сутки за 1 ч до еды
«Бактисубтил»	Споры бактерий культуры IP 5832	По 1 капсуле 3–4 раза в сутки за 1 ч до еды
«Хилак-форте»	Беззародышевый водный субстрат продуктов обмена веществ <i>E. coli</i> , беззародышевый водный субстрат продуктов обмена веществ <i>Streptococcus faecalis</i> , беззародышевый водный субстрат продуктов обмена веществ <i>L. acidophilus</i> , беззародышевый водный субстрат продуктов обмена веществ <i>L. helveticus</i>	В первые дни лечения по 40–60 капель 3 раза в сутки, затем по 20–30 капель 3 раза в сутки
«Флоралдофилус»	Комплекс живых бактерий 5×10^9 <i>L. acidophilus</i> — 40%, <i>Bifidobacterium bifidum</i> — 20%, <i>Bifidobacterium longum</i> — 20%, <i>L. bulgaricus</i> — 10%, <i>Streptococcus thermophilus</i> — 10%, фруктоолигосахариды — 500 мг	По 1 капсуле 2 раза в день во время еды
«Вагинорм С»	L-аскорбиновая кислота	По 1 таблетке (250 мг) во влагалище на ночь в течение 6 дней
«Вагилак»	Пробиотические штаммы бактерий <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1™ и <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14™ в суммарном количестве не менее 10^9 живых бактерий	По 1 капсуле 1–2 раза в день во время еды

Иммунные и микробиологические особенности организма в ранние сроки беременности. Инфекции, передаваемые...

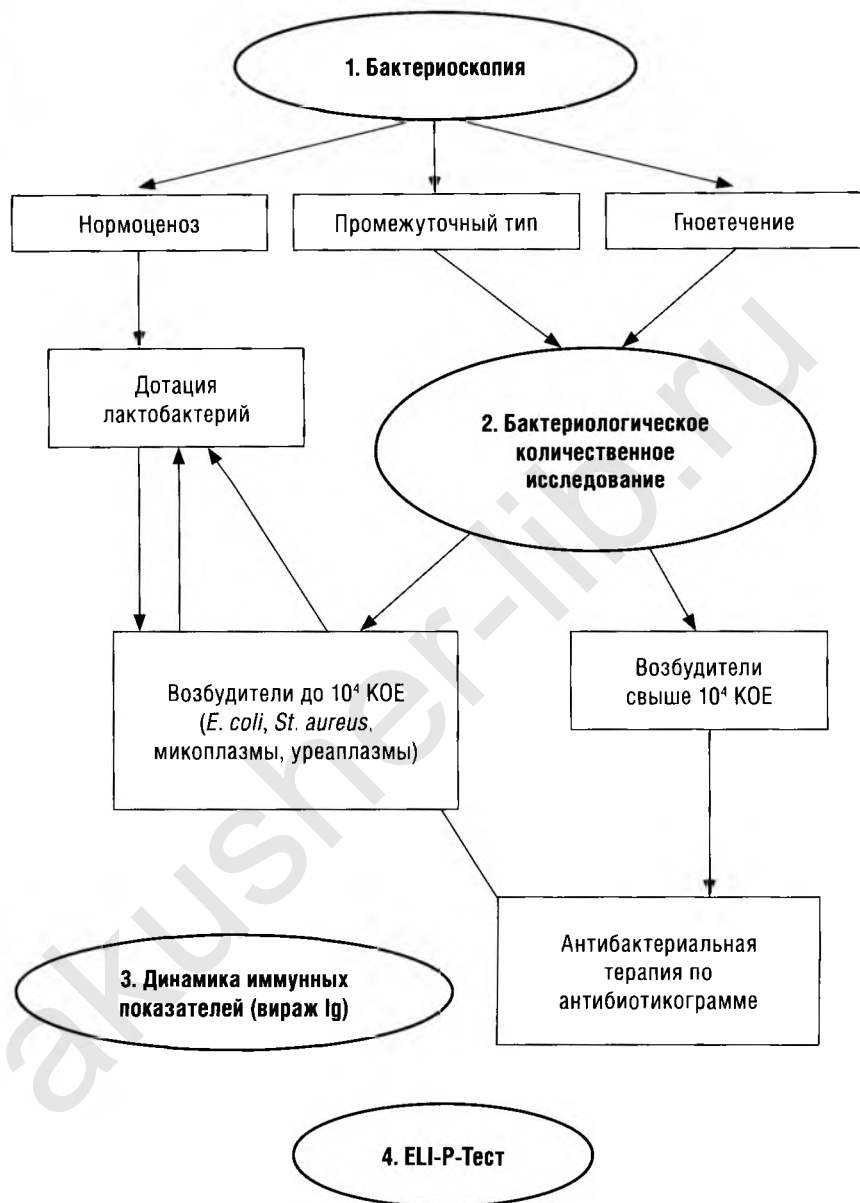


Рис. 5-4. Алгоритм исследования состояния биоценоза и иммунореактивности.

ваний, исключительно на их основании, как правило, без количественного определения содержания микроорганизмов во влагалищном биотопе, без клиничко-анамнестического сопоставления итогов бактериоскопических, бактериологических (количественных), в том числе результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммунологических критериев персистенции процесса.

Нашим сотрудником Н.Ю. Сакварелидзе (2004) проанализировано течение беременности и послеродового периода в зависимости от того, проводилось лечение урогенитальной инфекции или нет (рис. 5-5).

Из 440 женщин, наблюдавшихся в женской консультации, в I триместре беременности у 128 (29%) была диагностирована та или иная урогени-

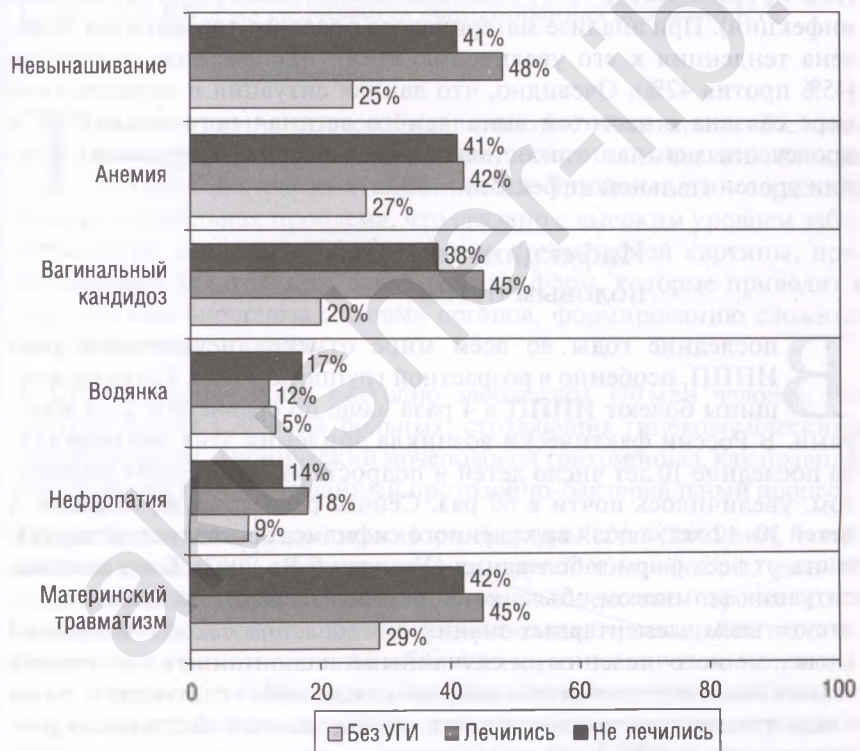


Рис. 5-5. Частота осложнений беременности и послеродового периода в зависимости от лечения урогенитальной инфекции. УГИ — урогенитальная инфекция.



тальная инфекция. Лечение по стандартным общепринятым схемам было проведено 76% женщин; оставшиеся 24% в силу ряда причин (низкий уровень материального обеспечения, религиозные убеждения и т.д.) не лечились. В итоге были получены, на первый взгляд, парадоксальные результаты. **Вместо ожидаемого снижения частоты невынашивания после лечения урогенитальной инфекции отмечался рост данного показателя.** Среди пациенток, не получавших терапию, частота составила 41%, тогда как у пролеченных беременных — 48%.

На наш взгляд, полученные результаты должны ориентировать врача не только на обоснованную терапию урогенитальной инфекции, но и на поиск иных патогенетических механизмов формирования невынашивания у конкретной пациентки. Такое осложнение беременности, как нефропатия, также чаще развивалось среди пролеченных (18% по сравнению с 14% у нелечившихся по поводу урогенитальной инфекции). При анализе материнского родового травматизма отмечена тенденция к его увеличению среди пролеченных пациенток (45% против 42%). Очевидно, что данная ситуация в определённой мере связана с частотой выявляемого вагинального кандидоза: у пролеченных его частота составила 45%, а среди не получавших терапии урогенитальной инфекции — 38%.

Инфекции, передаваемые половым путём

В последние годы во всём мире отмечен неуклонный рост ИППП, особенно в возрастной группе до 35 лет. Сегодня женщины болеют ИППП в 4 раза чаще по сравнению с их матерями. В России фактически возникла эпидемия этих заболеваний. За последние 10 лет число детей и подростков, заболевших сифилисом, увеличилось почти в 60 раз. Сейчас регистрируют сифилис у детей 10–12 лет, а доля врождённого сифилиса составляет четвёртую часть от всех форм заболевания (Уварова Е.В., 2003). Сложившаяся ситуация во многом объясняется ранним началом половой жизни, отсутствием элементарных знаний о безопасном сексе и интимной гигиене, многочисленными случайными и спонтанными половыми контактами, определённой свободой сексуальных отношений, в том числе учащением орогенитальных контактов, способствующих распространению ВПГ I и II типов.

К числу «популярных» ИППП относят гонорею, трихомониаз, хламидийную инфекцию, сифилис, ВПГ, ВИЧ, вирусный гепатит С.

ИППП — частая причина развития воспалительных осложнений во время беременности, в родах, послеродовом периоде. К типичным осложнениям гестационного периода и родов, связанным с различными нарушениями микроценоза влагалища, относят угрозу прерывания беременности, самопроизвольные выкидыши, неразвивающуюся беременность, преждевременные роды, хориоамнионит, несвоевременное излитие околоплодных вод, рождение детей с малой массой тела или признаками внутриутробной инфекции, раневую инфекцию родовых путей, эндометрит в послеродовом периоде. Однако не менее важны с современных позиций истощение местной иммунной защиты вследствие постоянного антигенного раздражения, хронизация аутоиммунных процессов и эндометритов вирусно-бактериальной этиологии, персистенция микст-инфекции (гонорея, трихомониаз, хламидийная инфекция, кишечная палочка, стрептококки группы В), на фоне которых развивается неполноценная беременность.

Трихомониаз

Трихомониаз — протозойная инвазия, вызываемая *Trichomonas vaginalis*, имеет ряд патогенетических, клинических, а также микроэкологических особенностей. Трихомониаз — серьёзная медико-социальная проблема, что связано с высоким уровнем заболеваемости, тенденцией к изменению клинической картины, преобладанием вялотекущих асимптомных форм, которые приводят к нарушениям биоценоза половых органов, формированию сложных микробных ассоциаций.

В мире трихомониазом ежегодно заболевают 170 млн человек; его диагностируют у 40–80% больных, страдающих гинекологическими заболеваниями. Хронический мочеполовой трихомониаз, как правило, представляет собой смешанный протозойно-бактериальный процесс.

Поскольку трихомонада служит резервуаром для хламидий, гонококков, уреаплазм, стафилококков и другой микрофлоры, роль её в хронизации воспалительных процессов вследствие персистенции возбудителей, вегетирующих в трихомонадах, чрезвычайно велика. Однако это принципиальное обстоятельство очень часто не учитывают клиницисты. Как показали результаты исследований нашего сотрудника Д.В. Рюмина (2001), трихомониаз не диагностировали у 80% (!) супружеских пар, страдающих рецидивирующей урогенитальной хламидийной инфекции. Именно этот фактор — причина недостаточного и потому неэффективного лечения ИППП. Только у 10,5%



больных трихомониаз протекает как моноинфекция, в 89,5% случаев выявляют смешанные трихомонадные инфекции в различных ассоциациях (Рюмин Д.В., 2001; Межевитинова Е.А. и соавт., 2000).

Способность уrogenитальных трихомонад к фагоцитозу гонококков, хламидий, микоплазм, грибов и вирусов приводит к ослаблению их антигенного и токсикогенного воздействия на организм женщины и, соответственно, к снижению фагоцитарной реакции и иммунного ответа организма на инфекционный фактор. В результате наблюдают малосимптомное вялое течение воспалительного процесса, а полное излечение становится почти недостижимым (Рюмин Д.В., 1999). Примерно у 25% пациенток течение заболевания бессимптомно. Эффективность стандартных лабораторных методов диагностики относительно невысокая — 60–70%, поэтому во всех случаях гнойного вагинита неясной этиологии показано дополнительное культуральное исследование (Никонов А.П., Асцатурова О.Р., 2003). Обнаружение трихомонад должно быть первоочередной задачей ПЦР-диагностики.

Для лечения трихомонадного вагинита применяют метронидазол и другие производные нитроимидазола. В современных рекомендациях Американского центра по контролю и предупреждению заболеваний (CDC) **метронидазол — единственный препарат выбора для лечения трихомонадной инфекции**. Рекомендуют назначать его внутрь в дозе 2 г однократно или 500 мг 2 раза в день в течение 7 сут. Такие режимы лечения обеспечивают выздоровление в 90–95% случаев.

В I триместре беременности в период органогенеза и плацентации лечение процистоцидными препаратами не показано. Во II триместре допустимо применение метронидазола и миконазола и их производных в формах для местного применения: вагинальные таблетки и свечи (метронидазол+миконазол, и др.). Пероральное применение таблетированных форм метронидазола и его производных возможно лишь в III триместре.

Хламидийная инфекция

Медико-социальную значимость хламидийной инфекции подчёркивает тот факт, что с 1994 г. она включена в перечень инфекционных заболеваний, подлежащих обязательному статистическому учёту. По данным литературы, частота выявления хламидий у гинекологических больных составляет 23–40% (Douvier S. et al., 1996; Han Y. et al., 1996).

В настоящее время известны четыре вида хламидий: *Chlamydia pecorum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittacci*, *Chlamydia trachomatis*. Последняя группа наиболее важна, так как встречается только у человека, а серотипы D–K *Chlamydia trachomatis* вызывают развитие заболеваний. Заражение происходит при половом контакте, а также внутриутробно.

Интерес к этиологии заболевания возник достаточно давно. Впервые внутриклеточно расположенные хламидии в виде включений обнаружили в поражённых клетках при трахоме глаз Halberstadter и Prowazek в 1907 г. Морфологию и цикл внутриклеточного развития описали S. Bedson и J. Bland в 1932 г. В 1953 г. А.А. Авакян обнаружил хламидийные тельца не только внутри клеток, но и в межклеточных пространствах; несколько позже было установлено, что развитие устойчивой формы (тельца-включения) занимает 48 ч.

Хламидии — неподвижные бактерии, внутриклеточные микроорганизмы, существующие в эукариотных клетках, так как не способны самостоятельно синтезировать АТФ, ГТФ и не имеют ряда ферментных систем, а поэтому получают необходимые вещества из клеток хозяина. Цикл размножения возбудителя связан с двумя формами: внутриклеточной (ретикулярные тельца) и внеклеточной (элементарные тельца). Последние в большей степени ответственны за передачу инфекции между сексуальными партнёрами. Для практического врача понимание особенностей морфологии и цикла развития возбудителя важно, поскольку это определяет характер течения заболевания, клиническую картину и, безусловно, лечебную тактику (определение ассоциированности с другими ИППП, выбор препаратов, длительность курса лечения, контроль излеченности).

Патогенез и клинические проявления хламидийной инфекции связаны с повреждением тканей в результате внутриклеточной репликации хламидий, а также воспалительной реакцией организма хозяина в ответ на *C. trachomatis* и разрушенные в процессе их размножения собственные клетки. В основе повреждающего воздействия на ткани могут быть также иммунные реакции, возникающие при хронической или повторной хламидийной инфекции (Кисина В.И., Колиева Г.Л., 2003). Дополнительно выделен хламидийный белок с молекулярной массой 60 кD, относящийся к классу белков теплового шока, который экспрессируют все бактерии и другие живые клетки. В настоящее время в основе теории, описывающей патогенез хламидийной инфекции, лежит развитие реакции замедленного типа



именно на этот специфический хламидийный белок теплового шока hsp60 *C. trachomatis*. Предполагают, что хламидийный процесс (хотя бы частично) реализуется как аутоиммунная реакция.

Хламидийную инфекцию у беременных, по данным А.М. Савичевой и соавт. (2002), диагностируют у 10–12% пациенток. При этом ожидаемая вероятность инфицирования составляет 6–8%, т.е. в целом риск реализации инфекции невысок. Абдоминальное родоразрешение смысла не имеет, так как хламидии обнаруживают и в синцитио-капиллярных мембранах плаценты.

Л.И. Мальцева и соавт. (2000) при сравнительном анализе течения беременности и родов у женщин с хламидийной инфекцией установили, что среди экстрагенитальных заболеваний преобладала анемия (92% случаев). У 19% беременных был диагностирован латентный или рецидивирующий пиелонефрит, а в моче хламидии обнаруживали в 56,7% наблюдений. Угроза прерывания осложняла течение беременности у 64,8% пациенток и носила упорный характер; её диагностировали как на ранних, так и на поздних сроках гестации. Также была отмечена высокая частота патологии околоплодных вод: маловодие было установлено в 38,4% случаев, а многоводие — в 21,4%. Отмечалась интересная особенность — расширение чашечно-лоханочной системы плода (в 14,3% наблюдений), что позволило расценивать данную находку как врождённый пиелонефрит.

Подчёркивая важность комплексной патогенетической терапии хламидийной инфекции, необходимо отметить, что основа этиотропной терапии — антибактериальные препараты, действующие на инфекционный агент. Особенность возбудителя инфекции состоит во внутриклеточном паразитировании и уникальном цикле развития. **Следует ещё раз отметить прицельный поиск трихомонад как резервуара хламидий.**

Необходимо учитывать, что цикл развития хламидий включает две различные по морфологии и биологическим свойствам формы существования микроорганизма: ретикулярное тельце — внутриклеточная форма, обеспечивающая репродукцию возбудителя, и элементарное тельце — высокоинфекционная форма, адаптированная к существованию вне клетки. В связи с этим антибактериальные средства должны отвечать следующим требованиям:

- обладать высокой активностью в отношении хламидий;
- достаточно легко проникать внутрь клетки, в которой локализируются хламидии;

- создавать в клетке концентрацию, подавляющую размножение возбудителя;
- длительно сохранять эффективную концентрацию в тканях (цикл размножения хламидий составляет около 48 ч, а чувствительностью к антибиотикам обладают только ретикулярные тельца);
- иметь низкую токсичность и минимальные побочные реакции.

Как показывает практика, необязательным, но желательным требованием к антибактериальному препарату следует считать более широкий спектр действия, т.е. возможность лечения пациенток не только с моноинфекцией, но и использование одного антибиотика при лечении смешанных урогенитальных инфекций (хламидийная инфекция + трихомониаз, хламидийная инфекция + микоплазменная и хламидийная инфекция + гонорея). Наибольшее значение в этиотропной терапии урогенитальной хламидийной инфекции имеют антибиотики тетрациклинового ряда, макролиды, фторхинолоны. Препараты тетрациклинового ряда противопоказаны во время беременности.

К антибиотикам, разрешённым для лечения хламидийной инфекции у беременных и новорождённых, относят макролиды [эритромицин, джозамицин («Вильпрафен») и спирамицин]. В I триместре беременности возможно применение эритромицина внутрь в дозе 500 мг 4–6 раз в день в течение 5 дней, спирамицина 3 млн ЕД 3 раза в день в течение 10 дней. Наш многолетний опыт показал **высокую эффективность и безвредность для плода джозамицина («Вильпрафена»)** в дозе 500 мг 4 раза в день в течение 2 нед.

Учитывая, что при хронических инфекциях с большой частотой отмечаются нарушения в иммунной реактивности организма женщины, в комплексной терапии урогенитальных инфекций у беременных со II триместра целесообразно использовать «Виферон» (ректальные суппозитории) — комплексный препарат, который, помимо интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2, содержит антиоксиданты токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту. Препарат показан в комплексной терапии хламидийной инфекции, уреаплазмоза, микоплазмоза, трихомониаза, гарднереллёза, бактериального вагиноза, рецидивирующего влагалищного кандидоза, а также при папилломавирусной, рецидивирующей герпетической и цитомегаловирусной инфекциях. «Виферон» сочетается с другими лекарственными средствами, в том числе с антибиотиками.

У беременных применение препарата разрешено с 14 нед гестации; помимо лечебных, возможны и профилактические курсы. При необходимости лечебный курс также может быть проведён перед родами.

Вагинальный кандидоз

Наиболее часто нарушение микроценоза влагалища связано с кандидозной инфекцией. По данным литературы, у 75% женщин репродуктивного возраста был по меньшей мере один эпизод вагинального кандидоза.

В настоящее время известно 196 видов грибов рода *Candida*, из них со слизистых оболочек человека выделяют более 27 видов. По сводным данным, *Candida albicans* обнаруживают в кишечнике у 20–50% здоровых людей, на слизистой оболочке полости рта — у 20–60%, во влагалище — у 10–17% небеременных женщин. Исключительно важно понимание, что обнаружение *Candida albicans* — вариант нормального биоценоза влагалища при отсутствии признаков вагинита или бактериального вагиноза. Для постановки диагноза вагинального кандидоза как воспалительного процесса необходимо проведение комплекса диагностических мероприятий: бактериоскопии, бактериологического исследования, ПЦР.

По различным данным, частота вагинального кандидоза у беременных составляет 30–40%. Перед родами этот показатель достигает 44,4% (Акопян Т.Э., 1996; Прилепская В.Н. и соавт., 1997). Основную роль в развитии вагинального кандидоза играет *Candida albicans* (выделяют в 95% случаев). Для вагинального кандидоза во время беременности характерны бессимптомное течение и частые рецидивы. Частота спонтанных абортс при кандидозе колеблется от 3,5% до 5% (Кошелева Н.Г., Плужникова Т.А., 2002).

Необходимо отметить, что кандидоз мочеполовых органов у беременных встречается в 2–3 раза чаще по сравнению с небеременными. Столь высокая частота возникновения кандидоза влагалища во время беременности обусловлена рядом факторов:

- отсутствие достаточного количества лактобактерий (менее 10^8 КОЕ);
- изменения гормонального баланса во время беременности;
- накопление гликогена в эпителиальных клетках влагалища;
- иммуносупрессивное действие высокого уровня прогестерона;
- присутствие в сыворотке крови иммуносупрессорного фактора, связанного с глобулинами.

Вагинальный кандидоз у беременных и родильниц может приводить как внутриутробному, так и постнатальному инфицированию новорожденных (Байрамова Г.Р., 2008). За последние 20 лет частота кандидоза среди доношенных новорожденных возросла с 1,9 до 15,6% (Тютюнник В.Л., 2001).

В развитии кандидозной инфекции различают следующие этапы:

- прикрепление (адгезия) грибов к поверхности слизистой оболочки с её колонизацией;
- внедрение их в эпителий;
- преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки и инвазия в соединительную ткань;
- преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов и проникновение в сосуды;
- гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем.

При вагинальном кандидозе инфекционный процесс чаще всего локализуется в поверхностных слоях эпителия влагалища. На этом уровне инфекция может персистировать длительное время, что обусловлено становлением динамического равновесия между грибами и макроорганизмом. При таких условиях грибы не могут проникнуть в более глубокие слои слизистой оболочки, но организм не способен полностью элиминировать возбудителя. Нарушение этого равновесия приводит либо к обострению заболевания, либо к выздоровлению или ремиссии.

К особенностям течения генитального кандидоза относят нередкое сочетание кандидозной инфекции с бактериальной условно-патогенной флорой, обладающей высокой ферментативной и литической активностью, что создает благоприятные условия для внедрения грибов в ткани.

В зависимости от состояния вагинального микроценоза выделяют три формы кандидозной инфекции влагалища:

- **бессимптомное кандидоносительство** (отсутствуют клинические проявления заболевания, дрожжеподобные грибы определяются в низком титре (менее 10^4 КОЕ/мл), в составе микробных ассоциантов вагинального микроценоза абсолютно доминируют лактобациллы);
- **истинный кандидоз** (грибы выступают в роли моновозбудителя и обуславливают выраженную клиническую картину вагинального кандидоза; грибы *Candida* присутствуют в высоком титре (более 10^4 КОЕ/мл) наряду с высоким титром лактобацилл (более

10⁶ КОЕ/мл) при отсутствии диагностически значимых титров каких-либо других условно-патогенных микроорганизмов);

- **сочетание вагинального кандидоза и бактериального вагиноза** (дрожжеподобные грибы участвуют в полимикробных ассоциациях как возбудители заболевания; дрожжеподобные грибы (чаще в высоком титре) обнаруживают на фоне массивного количества (более 10⁹ КОЕ/мл) облигатно-анаэробных бактерий и гарднерелл при резком снижении концентрации или отсутствии лактобацилл).

Проблема лечения вагинального кандидоза во время беременности приобретает особое значение в связи с выраженной тенденцией к его распространению. При выборе препаратов необходимо исключить их отрицательное влияние на плод.

Лекарственные средства, применяемые у беременных для лечения вагинального кандидоза, должны отвечать следующим требованиям: низкая токсичность для плода и матери, эффективность, переносимость, минимальная частота выработки резистентности у возбудителей и т.д. В последние годы значительно расширился арсенал антимикотических средств, появились препараты с улучшенными фармакокинетическими свойствами, меньшей токсичностью и высокой антигрибковой активностью.

Интравагинальное применение антимикотиков предпочтительно в связи с резким снижением системной абсорбции препаратов, что сводит к минимуму потенциальную возможность развития побочных эффектов. Также при местном применении быстрее наступает редукция клинической симптоматики и выздоровление. Следует отметить, что разработка новых препаратов-антимикотиков направлена на снижение длительности их применения (более короткие курсы лечения). Существует множество препаратов и схем лечения вагинального кандидоза во время беременности. Однако нет оптимального препарата, который бы отвечал всем требованиям и имел 100-процентную эффективность.

Проблема вульвовагинального кандидоза — мирового уровня, что обусловлено высокими адаптивными возможностями грибов, их изменчивостью и быстрой выработкой устойчивости ко всем без исключения разрабатываемым антимикотикам — уже в течение 5–7 лет. Именно поэтому нет и не может быть одного универсального, «самого эффективного» препарата, к каким бы химическим группам он не относился. Суть — в необходимости регулярной разработки новых препаратов, к которым *Candida* пока не утратили чувствительность.

Некоторые авторы (А.М. Савичева и соавт., 2002) терапию кандидозного вагинита в I триместре проводить не рекомендуют; лечение показано после 13–14 нед гестации. Однако нами накоплен большой опыт лечения вульвовагинального кандидоза уже с ранних сроков беременности. Это позволяет существенно улучшить исходы беременности: снизить частоту досрочного прерывания беременности во II и III триместре, а после родов уменьшить частоту инфекционно-воспалительных осложнений.

Применение нового препарата сертаконазола («Залаина»; к нему возбудители не успели выработать устойчивость) возможно на всех сроках беременности, что обусловлено доказанным отсутствием его системной абсорбции при интравагинальном применении. При однократном интравагинальном применении суппозитория сертаконазола реализуется двойной механизм действия, что позволяет достигнуть почти 100-процентной эффективности. При рецидивирующих формах рекомендуется повторное применение той же дозы сертаконазола (суппозиторий однократно) через неделю после первого применения.

В трудноизлечимых случаях, в том числе осложнённых бактериальным вагинозом, при рецидивирующих формах заболевания у беременных со II триместра возможно применение интерферона альфа-2 в ректальных суппозиториях («Виферона»). Тем не менее завершающим этапом должно быть восстановление нормального микробиоценоза концентратами лактобактерий.

Сочетание высокой эффективности и безопасности препаратов [особенно циклоперокса и метронидазола+миконазола] позволяет широко использовать их в акушерской практике во II–III триместрах гестации. Терапия недостаточно эффективна при сочетании с бактериальным вагинозом или длительном рецидивирующем течении заболевания и неоднократных курсах лечения различными препаратами (по-видимому, может приводить к видовой селекции штаммов *Candida*, устойчивых к традиционно применяемым лекарственным средствам). В трудноизлечимых случаях, в том числе осложнённых бактериальным вагинозом, при рецидивирующих формах заболевания у беременных со II триместра возможно применение интерферона альфа-2 в ректальных суппозиториях («Виферона»).

Терапию кандидозного вагинита А.М. Савичева и соавт. (2002) в I триместре проводить не рекомендуют; лечение показано после 13–14 нед гестации. При этом следует отдавать предпочтение местной терапии: влажными кремам, свечам, таблеткам. Мы рекомендуем



в ранние сроки гестации проводить обработку влагалища раствором натрия тетрабората 20% в глицерине. Также возможно применение БАД, обладающих антибактериальными, антигрибковыми и иммунокорректирующими свойствами: «Стабилизированный кислород», «По д'Арко», «Кандимин» (Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А., 2002). Однако завершающим этапом должно быть восстановление нормального микробиоценоза концентратами лактобактерий.

Уреамикоплазменная контаминация урогенитального тракта

В настоящее время наибольшее число дискуссий вызывает выяснение истинной этиологической роли *M. hominis*, *U. urealyticum* в развитии патологии матери и плода. Доказано, что они являются частью нормальной влагалищной микрофлоры. Большой интерес к генитальным микоплазмам и уреоплазмам обусловлен потребностью в объяснении возможного влияния этих вагиноз-ассоциированных инфектов в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища и связанных с ними возможных осложнений ранней беременности. Лабораторные данные о выделении генитальных микоплазм и уреоплазм зачастую служат единственным основанием для того, чтобы считать микоплазм и уреоплазм возбудителями заболевания и, соответственно, проводить лечение антибактериальными препаратами.

С микробиологической точки зрения микоплазмы интересны своим промежуточным положением между бактериями и вирусами и обусловленными этим специфическими свойствами:

- отсутствием клеточной стенки и, соответственно, устойчивостью к препаратам, влияющим на биосинтетические процессы белков клеточной стенки;
- чувствительностью к антимикробным агентам, воздействующим на синтез мембранных и внутрицитоплазматических протеинов;
- способностью к репликации на бесклеточных средах;
- зависимостью от наличия стеролов в среде для адекватного роста;
- ингибированием роста в присутствии специфических антител.

Согласно эпидемиологическим данным, генитальные микоплазмы обнаруживают у 6–30% здоровых сексуально активных женщин, *U. urealyticum* — у 40–95%. Распространённость *U. urealyticum* и *M. hominis* в популяциях беременных и небеременных женщин примерно одинакова. Как свидетельствуют результаты исследования Центра по контролю за болезнями (Атланта, Джорджия, 1988), частота выделения

у беременных *U. urealyticum* составляет 50–75%; при этом риск инфицирования плода составляет около 45%. В странах Европы этот показатель существенно ниже и равен 14–24% (Horowitz S. et al., 1995). В России, по данным О.А. Остроумова (2002), частота выявления *U. urealyticum* и *M. hominis* как моноинфекции составляет 20%, в сочетании с бактериальным вагинозом — 48,7 и 61,1% соответственно. Такие результаты позволили рассматривать урогенитальные микоплазмы как **косвенный маркёр вульвовагинальной инфекции**. В то же время автор считает, что **связь между колонизацией нижних половых путей микоплазмами и уреаплазмами и развитием перинатальной патологии отсутствует**, поэтому скрининг на их наличие и проведение специфической антибактериальной терапии во время беременности **нецелесообразны**.

По данным МЗ РФ за 1998 г., интенсивный показатель распространённости урогенитальных микоплазм составляет 95,7 случаев на 100 тыс. населения. Отмечена тенденция к значительному росту инфицированности (около 15% ежегодно). Среди беременных частота их выявления достигает 50%.

В течение последних 20 лет колонизацию женских половых путей *M. hominis* и *U. urealyticum* связывали с различными неблагоприятными перинатальными исходами (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, рождение маловесных детей, мертворождение, хориоамниониты, послеродовая заболеваемость женщины). Вопрос о самостоятельном значении *U. urealyticum* в инициации воспалительных процессов в органах урогенитального тракта остаётся предметом дискуссии до сих пор. По данным В.Н. Прилепской и соавт. (2007), при инфицировании *U. urealyticum* во время беременности повышается риск преждевременного прерывания беременности (60%), преждевременного излития околоплодных вод и хориоамнионита, в послеродовом периоде — субинволюции матки, эндометрита, расхождения швов промежности. И.Ю. Фофанова (2007) установила, что урогенитальные микоплазмы участвуют в развитии ряда патологических процессов при беременности. Так, с ранних сроков гестации достоверно изменяются реологические свойства крови на фоне циркуляции антител к ХГ (признак аутоиммунного характера процесса).

Однако ещё в 1989 г. E.E. Wang, F. Smail задавались вопросом о «...роли, если таковая существует, микоплазменной инфекции как возможной причины неблагоприятного исхода беременности». В проспективном многоцентровом исследовании С.Л. Carey et al. (1991) не установлена связь между колонизацией нижних половых



путей *U. urealyticum* и *M. hominis* и повышением риска рождения детей с низкой массой, преждевременным излитием вод и преждевременными родами, а также не доказана их роль при гистологически верифицированном хорионамнионите. **Генитальные микоплазмы, заселяющие организм плода во время родов, не рассматривают в качестве причины неблагоприятных исходов беременности или серьезных инфекций у новорождённого.** М.А. Башмакова, А.М. Савичева (2006) подчёркивают, что *U. urealyticum* и *M. hominis* относятся к комменсалам урогенитального тракта. Они способны лишь в определённых условиях вызывать воспалительные процессы нижних половых путей, чаще всего в ассоциации с другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами.

В то же время, по данным Института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, при обнаружении у беременной в родовых путях *M. hominis* и *U. urealyticum* в титре 10^5 КОЕ и более проведение антибактериальной терапии эритромицином в сочетании с местным лечением препаратами тетрациклина или эритромицина в течение 10 дней приводило к двукратному снижению перинатальной смертности в группе детей леченных женщин по сравнению с детьми рандомизированной группы матерей, не получавших такой терапии.

Лечить или нет микоплазмоз и уреоплазменную инфекцию? Отвечая на этот вопрос, хотелось бы процитировать проф. М.А. Башмакову (2004): «Полжизни я посвятила мико- и уреоплазмам, а остаток отдаю тому, чтобы их не лечили без показаний». Е.Б. Дружинина (2007) показала, в результате лечения уреамикоплазменной контаминации во время беременности полная элиминация *U. urealyticum* и/или *M. hominis* достигалась лишь у 28% женщин. Проводимое лечение не влияло на частоту угрожающего прерывания беременности. На основании полученных данных можно сделать вывод: **лечение уреамикоплазменной контаминации (*U. urealyticum* и/или *M. hominis*) как моноинфекции во время беременности не обосновано и должно проводиться по строгим показаниям.**

Лечение *U. urealyticum* необходимо проводить при:

- клинических проявлениях инфекционно-воспалительных процессов мочеполовых и других органов;
- концентрации микоплазм 10^4 КОЕ и более в исследуемом материале;
- бесплодии, когда, кроме микоплазменной инфекции, другие причины бесплодия не установлены;

- беременности у женщин с отягощённым акушерским анамнезом и плацентарной недостаточностью во время данной беременности;
- перед проведением ЭКО.

По мнению ряда исследователей, при микоплазменной инфекции макролиды должны использоваться в качестве препаратов первого ряда. В группе макролидов самые низкие минимальные подавляющие концентрации (МПК) для микоплазм имеет джозамицин. Благодаря высокой активности и хорошей переносимости он является одним из самых широко применяемых антибиотиков для лечения урогенитальных инфекций. Джозамицин обладает широким спектром антибактериального действия, включающим как все клинически значимые микоплазмы (*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*), так и хламидии.

Учитывая, что урогенитальные микоплазмы относятся к бактериальной вагиноз-ассоциированной микрофлоре, при обнаружении колонизации нижних половых путей беременных *M. hominis* и/или *U. urealyticum* рекомендуют проведение рутинного комплекса диагностических и, при необходимости, лечебных мероприятий, направленных на восстановление нормального микроценоза влагалища.

Сифилис

Сифилис продолжает удерживать лидирующее положение в структуре ИППП. Частота в популяции составляет 21%. Общая заболеваемость сифилисом в России превысила уровень 1990 г. в 51 раз (Аковбян В.А., 2000). Соотношение мужчин и женщин составляет 1:1. В возрастной группе 18–19 лет женщины заболевают в 2,5 раза чаще мужчин. Очевидна тенденция к увеличению числа беременных, больных сифилисом. У каждой третьей сифилис выявляют во второй половине беременности. Заболеваемость сифилисом новорождённых увеличилась за последние 10 лет более чем в 24 раза, в то же время вероятность рождения ребёнка с врождённым сифилисом в 82% случаев зависит от сроков лечения матери (Комличенко Э.В. и соавт., 2002). Бледная трепонема не инфицирует плод до 16 нед беременности, поскольку единственный путь передачи сифилиса от матери к плоду — трансплацентарный. Также в эти сроки отсутствует антителообразование у плода в связи его незрелостью.

Э.В. Комличенко и соавт. (2002) отмечают чёткую закономерность между заболеваемостью сифилисом и параметрами репродуктивного здоровья женщин. Большинство женщин болеют в репродуктивном



возрасте (74% в возрастной группе 19–31 год). Характерны раннее начало половой жизни (79% женщин) и продолжение её вне брака (88%), «богатый» отягощённый гинекологический анамнез (61% женщин — повторнобеременные, в 20% случаев выявляют сочетание с хламидийной инфекцией, в 29% — с гонореей, в 39% — с трихомониазом), отсутствие постоянной занятости (58% безработные), низкий социальный и общеобразовательный статус (97,1% имеют среднее образование).

Проведённые нами исследования (Проценко А.Н., 2001) показали, что более половины больных сифилисом женщин вели беспорядочную половую жизнь с частой сменой половых партнёров. Таких беременных относят в группу высокого риска самопроизвольных абортов (15,4% против 6,2%), преждевременных родов (26,9% против 12,2%). С.Н. Гусева (1999) отмечает высокую частоту неразвивающейся беременности при сифилитической инфекции (в 3,2 раза выше по сравнению со здоровыми беременными).

На основании оценки репродуктивного здоровья женщин после перенесённого сифилиса (Проценко А.Н., 2001) показана целесообразность предгравидарной подготовки. При определении иммунореактивности с помощью ELI-P-теста у женщин, перенёвших сифилис, нормореактивность иммунной системы диагностирована лишь у 13% обследуемых, гипореактивность — у 55,5%. Все пациентки с гипореактивностью были обследованы на урогенитальную инфекцию; в результате ВПГ был обнаружен в 71% случаев, цитомегаловирус — у 82%, урогенитальная хламидийная инфекция — у 47%. Снижение показателей ELI-P-теста, по-видимому, свидетельствует об активном воздействии выявленной микрофлоры (преимущественно вирусной природы) на общее состояние иммунной системы организма-хозяина. Такую индуцированную гипореактивность организма можно рассматривать как показание к соответствующим лечебным мероприятиям с использованием иммуностимулирующих средств. В 32,5% случаев выявлена гиперреактивность. При изучении характера урогенитальной инфекции обнаружен смешанный характер инфицирования (сочетания вирусно-бактериальных, бактериально-микотических инфектов).

Мы считаем, что в случаях гиперреактивности применение иммуностимуляторов следует проводить под контролем. Для большинства пациенток с гиперреактивностью были характерны выраженные гормональные нарушения: НЛФ, гипотиреоз, гиперпролактинемия, гиперандрогения. В 33,3% случаев гиперреактивности диагностировали сочетанные причины гиперпродукции эмбриотропных ауто-

антител (эндокринные изменения + выраженный воспалительный процесс + АФС).

Таким образом, проведённое исследование показало, что особенности состояния реактивности иммунной системы с высокой вероятностью позволяют предполагать наличие патогенной причины определённого характера. Однако для проведения максимально эффективных лечебных мероприятий необходимы дополнительные исследования, позволяющие определить конкретные особенности изменений гормонального статуса, наличие патогенных возбудителей, маркёров аутоиммунных процессов. Предгравидарная подготовка включает комплекс противовоспалительных мероприятий с учётом выявленного возбудителя/возбудителей с последующим восстановлением эубиоза генитального тракта. Для лечения больных АФС применяли глюкокортикоидную терапию малыми дозами (дексаметазон 5–10 мг) и коррекцию нарушения системы гемостаза.

Сравнение исходов беременности и родов у женщин, перенёсших сифилис, показало, что предгравидарная подготовка повышает шанс рождения здоровых детей в 1,75 раз (58% против 33%). ЗРП наблюдали у 4% пациенток, прошедших предгравидарную подготовку, в то время как у не прошедших — в 14%. Внутриутробное инфицирование плода выявлено у 22% женщин, не подготовленных к беременности, что в 2,75 раза выше по сравнению с пациентками, которым проводилась предгравидарная подготовка. Таким образом, предгравидарная подготовка позволяет снизить риск перинатальной патологии.

Генитальный герпес

Генитальный герпес — рецидивирующее вирусное заболевание. Идентифицированы два серотипа ВПГ — ВПГ I и ВПГ II. Большинство случаев генитального и, соответственно, неонатального герпеса обусловлены ВПГ II (70–80%). Однако в 20–30% случаев причиной может стать ВПГ I, что связано с широким распространением орогенитальных половых контактов.

Распространённость ВПГ II среди женщин колеблется от 7 до 40%, но только у 5% инфицированных женщин наблюдают клинические проявления генитального герпеса; в остальных случаях заболевание протекает субклинически или бессимптомно. Частота обнаружения ВПГ II зависит от ряда факторов — возраста, характера половой жизни, социально-культурного уровня населения и т.д. Так, среди



подростков младше 15 лет серопозитивные результаты составляют менее 1%, в то время как среди пациенток специализированных по ИППП клиник, а также среди проституток они колеблются в пределах 46–57% (Никонов А.П., Асцатурова О.Р., 2002).

Обычно герпетическая инфекция протекает доброкачественно, но может приобретать и крайне тяжёлые формы, особенно на фоне иммунодефицитного состояния (приобретённого или физиологического), как это происходит в случае с новорождёнными.

Инфицирование ВПГ от матери в неонатальном периоде происходит достаточно редко, по последним данным, колеблется от 1 случая на 2000 (0,05%) до 1 случая на 60 000 (0,002%) живорождённых.

Внутриутробная ВПГ II-инфекция встречается крайне редко (примерно 5% случаев). К проявлениям относят поражение кожи, хориоретинит и поражение ЦНС (микро- или гидроцефалию).

Для внутриутробного инфицирования на поздних сроках беременности характерно раннее развитие клинической картины неонатальной инфекции (в первые сутки) у детей, рождённых даже путём кесарева сечения. Предполагают, что внутриутробная инфекция (чаще всего на фоне вирусемии при первичном генитальном герпесе во время беременности) может сопровождаться самопроизвольными выкидышами, преждевременными родами, ЗРП. Однако точно установить риск развития этих осложнений на основе нескольких достоверно описанных в литературе случаев не представляется возможным. Редко наблюдают и восходящий путь инфицирования плода при преждевременном разрыве плодных оболочек. В подавляющем большинстве случаев инфицирование новорождённого происходит при его прохождении по родовому каналу (85%); при этом передача инфекции возможна как при наличии очагов повреждения в области шейки матки и вульвы, так и при бессимптомном выделении вируса. Возможно и постнатальное инфицирование новорождённого при наличии активных герпетических проявлений у матери и медицинского персонала, хотя встречается достаточно редко (5–10%).

Факторы риска неонатальной передачи ВПГ-инфекции:

- наличие первичного или рецидивирующего генитального герпеса во время беременности;
- низкий уровень материнских типоспецифических нейтрализующих антител, перешедших к плоду трансплацентарно, или местных антител, связывающих вирус непосредственно в генитальном тракте;

- инвазивные акушерские процедуры (амниотомия, наложение электродов на головку плода и т.д.) и длительный безводный промежуток в родах;
- дискордантная пара (серонегативная женщина и серопозитивный партнёр — риск сероконверсии во время беременности 10%).

Генитальный герпес во время беременности представляет собой риск для плода и в меньшей мере для матери. Первичный эпизод генитального герпеса может привести к самопроизвольному выкидышу (62,7%), неонатальной инфекции или диссеминации герпетической инфекции у матери. Нарушения функционирования системы интерферона как важнейшего фактора резистентности организма у беременных с инфекциями, вызываемыми вирусами герпеса, корреляция с активностью инфекционного процесса, акушерскими и перинатальными осложнениями обосновывают необходимость проведения иммунокорректирующей терапии. Интерферон-альфа-2 в ректальных суппозиториях («Виферон») оказывает противовирусное и иммунокорректирующее воздействие. Применение препарата при герпетической инфекции позволяло уменьшить частоту угрозы прерывания беременности с 62 до 31,9%; кроме того, наблюдалось практически двукратное снижение смертности среди детей, родившихся от беременных, пролеченных «Вифероном» (Краснопольский В.И., Тареева Т.Г. и др., 2006; Володин Н.Н., Дегтярёва М.В. и др., 2008).

Низкая заболеваемость неонатальным герпесом в сочетании с крайне тяжёлым течением заболевания ставят перед акушерами и неонатологами чрезвычайно сложную проблему — как вести беременных, чтобы выявить среди них пациенток с высоким риском вертикальной передачи инфекции, и как их затем родоразрешать. В результате длительных контролируемых исследований были выработаны единые общемировые рекомендации по ведению беременности у пациенток с генитальным герпесом (Никонов А.П., Асцатурова О.Р., 2002).

- Тщательный сбор анамнеза с целью выявления эпизодов генитального герпеса у всех беременных и их партнёров.
- Вирусологическое подтверждение герпесоподобных генитальных поражений во время хотя бы одного обострения ВПГ-инфекции у всех женщин, планирующих беременность, а также у их партнёров (предпочтительно использование культурального метода, серологические тесты не должны применяться с целью диагностики).
- Тщательное клиническое обследование родовых путей, промежности и вульвы перед началом родов для выявления возможных герпетических очагов, неизвестных пациентке.



Однако необходимо совершенно чётко представлять себе, что даже при отлично организованной акушерской помощи невозможно исключить передачу ВПГ-инфекции от матери к новорождённому. Существующие стандартные лабораторные методы диагностики недостоверно распознают ВПГ I и ВПГ II. Невозможно ни клинически, ни лабораторно выявить всех женщин с бессимптомно протекающей инфекцией, в то время как в большинстве случаев (70%) неонатальная передача вируса происходит именно от матерей с бессимптомным течением генитального герпеса.

Тактика ведения беременной, половой партнёр которой страдает рецидивирующим экстрагенитальным герпесом, заключается в необходимости определения антител ВПГ I и ВПГ II во время первого посещения женской консультации (Corey L., Simmons A., 1999).

У ВПГ II-серопозитивных беременных (наличие IgG к ВПГ II) риск рождения ребёнка с неонатальным герпесом составляет 0–3%. Лечить рецидивы во время беременности не рекомендуют.

Серонегативные по ВПГ II беременные (IgG к ВПГ II отсутствуют) должны избегать ороритальных контактов, использовать презерватив или воздерживаться от половой жизни. Половой партнёр должен получать длительную супрессивную терапию: валацикловир по 500 мг 1 раз в день или фамцикловир по 200 мг 2 раза в сутки.

Для лечения рецидивов во время беременности противовирусная терапия не рекомендована. Ведение беременных в I триместре с первичной генитальной герпетической инфекцией зависит от тяжести заболевания. В тяжёлых случаях показана терапия ацикловиром по 200 мг 5 раз в день не менее 7 дней.

Необходимо корригирующее лечение, включающее противовирусную терапию («Виферон» по схеме) и иммуноглобулинотерапию — внутривенное капельное введение человеческого, лучше специфического иммуноглобулина по 25 мл 3 раза через день в I, II и III триместрах (Зайдиева З.С. и соавт., 1999).

Вирус папилломы человека

Особую значимость в последние годы приобрела проблема заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) в связи с высокой контагиозностью, широкой распространённостью и онкогенным потенциалом. За последнее

десятилетие распространённость папилломовирусной инфекции в мире увеличилась более чем в 10 раз, в России в 2 раза — с 17 случаев на 100 000 населения в 1993 г. до 29,3 случаев на 100 000 в 2002 г. (Кулаков В.И., 2006). Особенность данной патологии заключается в поражении больных в молодом возрасте. Максимальная заболеваемость папилломовирусной инфекцией отмечена в возрасте от 18 до 28 лет. В настоящее время насчитывают свыше 60 типов ВПЧ, в том числе высокого онкогенного риска.

В настоящее время признано и декларировано ВОЗ, что злокачественные поражения шейки матки связаны с инфицированием папилломавирусами. Установлено, что у женщин с длительной персистенцией вируса папилломы человека риск развития рака шейки матки увеличивается в 60–70 раз. Проявления папилломовирусной инфекции описаны ещё в Древней Греции, но выделен вирус был только в середине XX века. Биологический и медицинский интерес к ВПЧ объясняет их способность вызвать доброкачественную гиперплазию, а в некоторых случаях развитие злокачественных процессов (ВПГ 16, 18 и в меньшей степени 45 типы).

ВПЧ относится к ДНК-содержащим вирусам. В отличие от других вирусов он не растёт в культуре клеток, однако может быть обнаружен с помощью электронной микроскопии. ВПЧ способен персистировать в эпителии нижних отделов половых путей длительное время, что обуславливает высокую частоту рецидивирования инфекции. В настоящее время идентифицировано более 100 серотипов ВПЧ, каждый из которых обладает определёнными свойствами. При применении современных методов исследования ВПЧ в опухоли выявляют почти у всех больных раком шейки матки, в связи с чем Международное агентство по исследованию рака (IARC) официально объявило ВПЧ 16-го и 18-го серотипов канцерогенными факторами. Прогрессирование предраковых состояний в инвазивный рак шейки матки происходит в течение длительного времени, поэтому уже сейчас существует реальная возможность снизить до минимума заболеваемость и смертность от злокачественных поражений шейки матки.

Исследования последних лет показали, что инфицирование данным вирусом происходит у большинства женщин на протяжении жизни. Так, например, до 82% женщин становятся инфицированными уже через 2 года после начала половой жизни (Brown D.R. et al., 2005); среди женщин, имеющих даже одного партнёра, заражены 20%



(Ley S. et al., 1991). Со временем вирус преимущественно элиминируется из организма самостоятельно, но у части женщин отмечено его персистирующее носительство. Особенностью инфекции считают тот факт, что в силу эпителиофильности вируса в крови он не обнаруживается, а выработка антител иммунной системой отмечается далеко не во всех случаях инфицирования, а приблизительно в половине случаев по оценке экспертов. При этом уровень антител очень низок и не способен обеспечить длительную надёжную защиту от развития заболевания. ДНК ВПЧ сохраняется в эпителии долгое время и при воздействии факторов риска рано или поздно приводит к развитию предрака и рака шейки матки и других органов.

Международная организация по исследованиям в области рака (IARC) заявляет, что предотвращение заражения и персистенции ВПЧ однозначно можно считать профилактикой рака шейки матки. Другими словами, вакцина против ВПЧ — вакцина против рака шейки матки. Более того, учитывая тот факт, что онкогенные типы ВПЧ считаются в половине случаев причиной рака влагалища и вульвы, а также полового члена у мужчин, вакцина может обеспечить их реальную профилактику*.

Кроме злокачественной патологии (наиболее опасное следствие персистенции ВПЧ онкогенных типов), известен большой ряд заболеваний генитальной и негенитальной областей, обусловленных ВПЧ низкого онкогенного риска (чаще всего типами 6 и 11), таких как экзофитные кондиломы, субклинические формы инфекции гениталий, рецидивирующий респираторный папилломатоз, хронические цервициты и т.п.

Методы обнаружения ВПЧ основаны на способности ДНК к гибридизации. Указанные методы можно подразделить на:

- неамплификационные (фиксируют наличие ДНК или РНК прямо в препарате или на фильтре);
- амплификационные (с помощью ферментов ДНК-полимеразы и ДНК-лигазы получают большое количество одинаковых фрагментов ДНК, которые идентифицируют методом гель-электрофореза).

К последним относят ПЦР и лигазную цепную реакцию.

ПЦР с типоспецифическими и видоспецифическими праймерами очень чувствительна, позволяет выявлять вирусные последователь-

* Открытие роли ВПЧ в генезе рака шейки матки было отмечено Нобелевской премией 2008 г.

ности в геноме клеток опухолей шейки матки в 95–100% случаев, определить наличие высокоонкогенных типов ВПЧ. Однако знание о наличии мизерных количеств ДНК ВПЧ, полученное методом ПЦР в качественном исполнении, сегодня уже недостаточно для клинической практики, поскольку большинство женщин, особенно молодых, могут оказаться ВПЧ-позитивными. Кроме того, в 70% случаев вирус элиминируется спонтанно и сделать прогноз течения папилломавирусной инфекции на основе ПЦР невозможно. В последние годы разработаны методы, позволяющие определить активность ВПЧ и вирусную нагрузку. В настоящее время в развитых странах внедрён метод, позволяющий определить вирусную нагрузку, — ВПЧ Digene-тест. Данный способ имеет несомненные преимущества, так как позволяет не только обнаружить 13 высокоонкогенных типов ВПЧ, но и определить клинически значимую концентрацию ДНК в ткани, которая может служить прогностическим критерием развития заболевания и определить тактику врача в каждой конкретной ситуации. Метод одобрен организацией по контролю за качеством лекарственных и пищевых средств как скрининговый метод в США.

Лечение нередко представляет значительные трудности, поскольку на сегодняшний день нет средств, ликвидирующих ВПЧ полностью. Вирусы легко передаются половым путём, распространение их в последние годы увеличивается. Обнаружено, что в каждом четвёртом случае цервикальной интраэпителиальной неоплазии (предрака шейки матки) обнаруживают ВПЧ низкого онкогенного риска (безопасны в отношении развития рака шейки матки), в остальных трёх — высокого риска; впоследствии часть дисплазий переходит в рак. Однако и те и другие случаи требуют деструктивного лечения, значительных финансовых затрат здравоохранения, вызывают у женщин чувство тревоги и снижения самооценки и качества жизни в целом.

В настоящее время активно идут исследования по созданию терапевтических вакцин, которые главным образом имеют мишенью белки Е6 и Е7 ВПЧ. Действие терапевтической вакцины направлено на индукцию иммунной системы для разрушения вируса, повышение клеточного иммунного ответа, направленного на элиминацию раковых клеток. Вакцина должна быть эффективна при наличии предракового или даже ракового заболевания. Однако пока реальных результатов для практической деятельности клинициста не получено.

Наибольшие успехи отмечены при создании профилактических вакцин. Профилактическая вакцинация против ВПЧ нескольких типов —



метод первичной профилактики рака шейки матки, экзофитных кондилом, заболеваний вульвы, влагалища, пениса и, возможно, части анальных раков. Первая в мире квадριвалентная вакцина уже стала большим достижением современной медицины, зарегистрирована в июне 2006 г. более чем в 50 странах мира, включая страны Евросоюза и Россию, внесена в Национальный календарь вакцинации таких стран, как США, Австралия. Вакцина помогает иммунной системе распознать и нейтрализовать ВПЧ на стадии контакта, тем самым предотвращая развитие клинических симптомов при инфицировании и обеспечивая элиминацию из организма клеток, пораженных вирусом.

В настоящее время более чем в 50 странах мира уже зарегистрирована квадριвалентная вакцина «Гардасил». Вакцина эффективна против заболеваний, вызываемых ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18: рака шейки матки, вульвы, влагалища, дисплазий шейки матки, вульвы, влагалища (CIN I–III, VIN 2/3, VaIN 2/3) и генитального кондиломатоза. Вакцина содержит антигены в дозе 20 мкг ВПЧ типа 6, 40 мкг ВПЧ типа 11, 40 мкг ВПЧ типа 16 и 20 мкг ВПЧ типа 18, адъювант — 225 мкг аморфного алюминия гидроксифосфата сульфата. Она уже стала доступной для практического врача во многих странах, в том числе и РФ, и входит в Национальный календарь вакцинации подростков нескольких стран. На Международной конференции по папилломавирусам (2006) были представлены данные о том, что «Гардасил» нейтрализовал два дополнительных онкогенных типа ВПЧ 31 и 45, которые не содержатся в вакцине. Эти два онкогенных типа ВПЧ напрямую родственны ВПЧ типов 16 и 18. Исследования в этом направлении продолжаются.

Вирусный гепатит С и ВИЧ-инфекция

В современных условиях особого внимания среди ИППП заслуживают вирусный гепатит С и ВИЧ-инфекция. К одной из наиболее острых проблем относится распространение ВИЧ-инфекции среди населения, вследствие чего увеличивается смертность, снижается численность трудоспособного населения, уменьшается количество родившихся детей, возникает депопуляция, снижаются жизненный уровень и темпы экономического роста. По словам Питера Пайота (2000), исполнительного директора объединённой программы ООН по ВИЧ/СПИД (ЮНЕЙДС), каждый новый случай инфицирования — это как круги по воде, которые,

расходясь, затрагивают всё новые семьи, отдельные группы населения, близких людей и всё чаще и шире деловые круги и экономику». Конца октября 2003 г. ознаменовался тем, что президент Ватиканского совета по делам семьи усомнился в целесообразности использования презерватива как средства защиты от ВИЧ, и предложил писать на упаковках презервативов, что они не гарантируют защиты от ВИЧ-инфекции. По словам специалистов из Еврокомиссии по гуманитарным проблемам, «хуже всего то, что люди всё равно будут вступать в интимные отношения, но уже не предохраняясь, и в результате мы получим новую волну заражений ВИЧ».

Значительно возросло число случаев передачи ВИЧ-инфекции при гетеросексуальных половых контактах (рис. 5-6).

По статистике Московского центра СПИД (2003), 28% всех новых заражений ВИЧ-инфекцией происходит в результате полового пути передачи инфекции. Среди ВИЧ-инфицированных увеличилось количество женщин репродуктивного возраста, в том числе беременных. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, в РФ за период с 1987 до 2005 г. зарегистрировано свыше 334 тыс. случаев ВИЧ-инфекции среди россиян, в том числе 17 233 случая среди детей в возрасте от 0 до 17 лет включительно. Реальное количество людей, живущих с ВИЧ/СПИД, данные официальной статистики. По оцен-

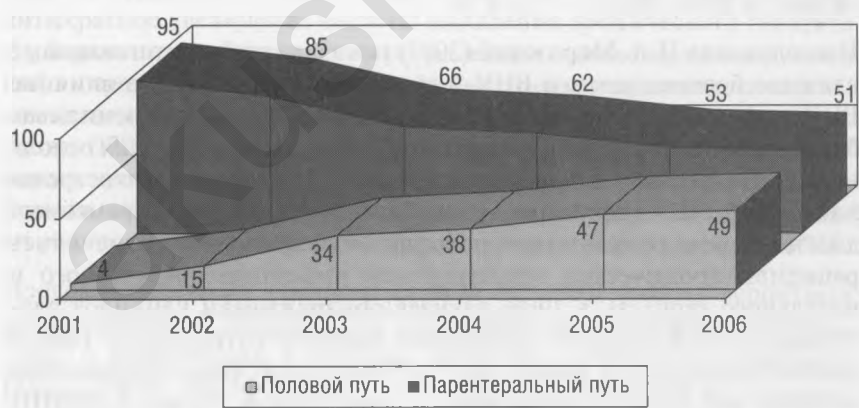


Рис. 5-6. Структура ВИЧ-инфицированных в зависимости от путей заражения в 2001–2006 гг.



кам UNAIDS и Федерального центра СПИД в России в 2005 г. 1,2% населения в возрасте 15–49 лет были инфицированы ВИЧ, что соответствует 940 000 человек. Среди 100 тыс. ВИЧ-инфицированных женщин, зарегистрированных на конец 2005 г., более 80% активного репродуктивного возраста. С 2003 г. в стране половым путём преимущественно заражаются молодые женщины. Как следствие, в 2005 г. среди 2,9 млн беременных были 12 836 инфицированных ВИЧ (0,4%). Согласно данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом и формы государственной статистической отчётности №61, диагноз ВИЧ-инфекция впервые установлен во время беременности в 2005 г. у 33% женщин (4252 новых случая ВИЧ-инфекции). Более половины всех беременностей у ВИЧ-инфицированных женщин в 2005 г. закончились родами, удельный вес родов в этой группе из года в год возрастает.

В нескольких регионах в 2005 г. эпидемия перешла в генерализованную стадию. Распространённость ВИЧ-инфекции составила более 1% среди беременных. Данный показатель превысил 1% (1–1,8%) в 2005 г. в пяти регионах: Самарской, Ленинградской, Свердловской, Челябинской и Ульяновской областях.

Частота перинатальной передачи ВИЧ-инфекции в Российской Федерации до 2001 г. составляла 19,4%, после внедрения антиретровирусной профилактики этот показатель в 2002–2003 гг. снизился до 10,8% по данным формы государственной статистической отчётности №61, в 2004–2005 гг. — до 7,5%.

Исследование Н.А. Морозовой (2007) показало взаимоотношающее влияние беременности и ВИЧ-инфекции. Отрицательное влияние ВИЧ-инфекции на беременность проявляется в частых рецидивах бактериальных и вирусных инфекций, развитии акушерских осложнений. По данным исследования, подобные осложнения встречались у 78% ВИЧ-инфицированных беременных. У 60% беременных диагностировали кандидоз ротоглотки, ежемесячно отмечались рецидивы хронической герпетической инфекции (лабиального и назального герпеса), в 100% случаев обнаруживали кандидоз влагалища. У 87% женщин определяли высокие титры IgG к ВПГ и цитомегаловирусной инфекции. ВИЧ-серопозитивные беременные значительно чаще по сравнению с популяцией страдали ИППП (47%), в большинстве случаев встречалась микст-инфекция, 13% перенесли сифилис (Ряполов Е.М., 2005). У 17,6% женщин была диа-

гностирована угроза самопроизвольного прерывания беременности, что, впрочем, не превышает популяционные показатели.

По данным А. В. Горленко (2005), в плацентах ВИЧ-инфицированных родильниц в 6 раз чаще обнаруживали морфологические признаки плацентарной недостаточности, а при сопутствующих инфекциях вирусной природы (цитомегаловирус, ВПГ) в 1,6 раза чаще — продуктивное воспаление в плаценте.

ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты В и С имеют общие пути передачи и распространяются в одних и тех же группах населения. Вирусными гепатитами ежегодно заражается несколько миллионов человек. Вирусом гепатита С инфицирован 1% населения во всём мире. Соответственно, у 50 млн человек повышен риск развития хронического активного гепатита, цирроза и первичного рака печени (Горбаков В.В., 1996). Заболеваемость гепатитом С в России в 2000 г. составила 19 человек на 100 тыс. населения, носительство возбудителя вирусного гепатита С — 95,9 на 100 тыс. населения. Самый высокий уровень заболеваемости вирусным гепатитом С зарегистрирован в г. Санкт-Петербурге, Тюменской области. В г. Москве за последние 5 лет показатель заболеваемости гепатитом С вырос более чем в 15 раз.

Вирус гепатита С обнаруживают у 10,7% проституток и у 7,8–23% больных венерическими заболеваниями (Franco E. et al., 1990). При половых контактах риск инфицирования вирусом гепатита С составляет 7% (Hoffman H. et al., 1990). Т.Ю. Гурская (2006) указывает на пятикратное увеличение частоты выявления хронического гепатита С у беременных в Московском регионе, при этом основными путями инфицирования у пациенток с прослеженным эпидемиологическим анамнезом являются оперативные вмешательства (42%) и гемотрансфузии (17%). М.М. Шехтман (2000) отмечает отсутствие существенного влияния гепатита С на течение беременности, родов и плод. Возможность инфицирования плода точно не установлена, указывают различную частоту вертикальной передачи вируса: от 0 до 90%.

Проведённый нами (Белопольская М.А., 2003) анализ вероятных путей заражения показал, что у большинства беременных женщин (79%) с хроническим вирусным гепатитом С источник заражения так и остаётся неизвестным. У многих пациенток в анамнезе не было существенных вмешательств, которые могли бы привести к заражению вирусным гепатитом С, за исключением искусственных абортов. Употребление наркотиков признавали лишь 15% женщин, хотя в боль-



шинстве случаев указывали на эпизодическое употребление. Половой путь прослеживается всего лишь у 6% беременных (Сологуб Т.В., Вашукова С.С., 1998; Белополюская М.А., 2003). Среди ВИЧ-инфицированных беременных употребление наркотиков признают всего 12%, в то время как при сочетании вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции эта величина составляет 78%, причём наибольшее количество беременных, употреблявших наркотики, приходится на возрастную группу до 20 лет (Онищенко Г.Г., Шахгильдян В.В., 2000).

Анализ примерных сроков заражения ВИЧ-инфекцией показал, что у большинства беременных ВИЧ-инфекция была диагностирована в 1999–2000 гг. Что касается сроков заражения вирусным гепатитом С, то их оценка оказалась затруднительной, поскольку у подавляющего большинства острая форма заболевания протекала стёрто. Среди ВИЧ-инфицированных беременных 28% имели в анамнезе сифилис, трихомониаз, гонорею.

Оценка влияния ВИЧ-инфекции на раннюю беременность затруднительна, так как большинство беременных поступали под наблюдение не ранее II триместра. В связи с этим многие исследователи отмечают отсутствие достоверных данных о частоте угрозы раннего прерывания. У беременных с вирусным гепатитом С угрозу прерывания диагностировали в 45% случаев. Нами установлено увеличение частоты возникновения угрозы прерывания беременности при повышении уровня цитолитической активности такого печёночного фермента, как АЛТ (средний уровень АЛТ у беременных с гепатитом С и угрозой прерывания беременности составил $46,4 \pm 11,58$, а в случаях отсутствия угрозы прерывания — $33,18 \pm 5,29$).

Большую долю составляет асоциальный контингент (27%). Все эти женщины не наблюдались по поводу беременности, а ВИЧ-инфекцию выявили при поступлении на роды. В данной группе отмечен большой удельный вес отказных детей — 8,2%. Также показано, что у женщин с вирусным гепатитом С беременность в подавляющем большинстве случаев не приводит к клинически выраженным обострениям гепатита С (22% в I триместре беременности и 9% в III триместре), более того — часто снижается активность вирусного гепатита С во время беременности. Анализ частоты репликации вируса гепатита С у беременных с вирусным гепатитом С показал, что в I триместре положительные результаты ПЦР обнаружены в 37% наблюдений, в то время как в III триместре — только в 19%. Эти данные, как и данные об уменьшении частоты возникновения обострений гепатита С

к III триместру беременности, вероятно, могут быть объяснены, во-первых, гормональной перестройкой в организме матери, связанной с функционированием жёлтого тела и плаценты. Во-вторых, само существование плаценты как дополнительного органа, осуществляющего дезинтоксикационную функцию у плода, а частично и у матери, также может приводить к положительным изменениям в течении гепатита С во время беременности (Белопольская М.А., 2003).

Перинатальную энцефалопатию диагностировали у 36% новорождённых от матерей с ВИЧ, от матерей с вирусным гепатитом С — у 26,9%, а в случаях их сочетания — у 44,4%. Перинатальная смертность новорождённых от ВИЧ-инфицированных в 2,6 раза выше.

Резюме

- В основе патогенеза вагинитов и бактериальных вагинозов у беременных лежит **нарушение микроэкологии влагалища**, обусловленное снижением иммунной и неспецифической резистентности.
- Надёжный эффект от профилактических мероприятий восходящей инфекции гениталий может быть достигнут при сочетании двух факторов: снижении числа патогенных бактериальных возбудителей, обитающих на слизистых оболочках влагалища, путём санации и **повышения общей и местной иммунорезистентности**.
- Бактериоскопически верифицируемым воспалительным процессом во влагалище следует считать обнаружение лейкоцитов свыше 30–40 в поле зрения.
- Качественная ПЦР может быть использована только для выявления трепонем, трихомонад, хламидий и гонококков, поскольку лечение инфекций, вызываемых этими микроорганизмами, **бесспорно** необходимо.
- Обнаружение любых других возбудителей, особенно представляющих нормальный биоценоз, в титрах **ниже 10^5 КОЕ без клинической симптоматики и бактериоскопически верифицируемого воспалительного процесса** при достаточном количестве лактобактерий (не менее 10^5 КОЕ) не должно быть основанием для антибактериальной терапии.
- Дисбиоз влагалища необходимо рассматривать как **проявление нарушенного микробиоценоза и в ЖКТ** в связи с тем, что существует возможность подселения условно-патогенных микробов из прямой кишки во влагалище.

Литература

1. *Адаскевич В.П.* Инфекции, передаваемые половым путем. Руководство для врачей. — М.: Медицинская книга, 1999. — 416 с.
2. *Азарова О.Ю., Демидова Е.М., Анкирская Е.М. и др.* Терапия бактериального вагиноза в I триместре беременности // *Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы».* — 2002. — С. 339–348.
3. *Акопян Т.Э.* Бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз у беременных (диагностика и лечение): Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1996. — 141 с.
4. *Аковбян В.А.* Основные принципы и национальные стандарты лечения наиболее распространённых ИППП. Требования ВОЗ // *Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций.* Сб. материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов. — 1999–2000. — С. 8–10.
5. *Анкирская А.С.* Бактериальный вагиноз // *Акуш. и гинек.* — 1995. — №6. — С. 13–16.
6. *Байрамова Г.Р.* Бактериальный вагиноз // *Гинекология.* — 2001. — Т. 3. — №2.
7. *Байрамова Г.Р.* Современный взгляд на проблему хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза // *Акуш. и гинек.* — 2008. — №4. — С. 52–56.
8. *Башмакова М.А., Савичева А.М.* Генитальные микоплазмы и микоплазменные инфекции // *Трудный пациент.* — 2006. — №2.
9. *Белобородов С.М.* Роль бактериального вагиноза в реализации программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 20 с.
10. *Белопольская М.А.* Особенности течения беременности, родов и состояние новорождённых у женщин с хроническим вирусным гепатитом С и ВИЧ-инфекцией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 21 с.
11. *Гвасалия А.Г.* Клиническое значение запоров при беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 23 с.
12. *Горленко А.В.* Клинико-лабораторные особенности осложнений беременности и родов при ВИЧ-инфекции: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2005. — 23 с.
13. *Гурская Т.Ю.* Беременность и хронический HCV-гепатит: вопросы патогенеза, клиники, диагностики, состояния фетоплацентарной системы: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2006. — 42 с.
14. *Гусева С.Ю.* Особенности течения и исходы беременности у женщин, больных сифилисом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 18 с.
15. *Дружинина Е.Б.* Уреамикоплазменная контаминация и микст-инфекция урогенитального тракта у беременных: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Иркутск, 2007. — 38 с.
16. *Идрисова Р.С., Курмангалиева А.А., Козлов И.А.* Влияние инфекционных факторов на показатель младенческой смертности в Казахской ССР // *Здравоохранение Казахстана.* — 1991. — №5. — С. 44–46.

17. *Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л., Данченко О.В.* Патоморфологические изменения в последе при генитальной герпетической инфекции // *Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов.* — 1999. — №1. — С. 23–25.
18. *Кисина В.И., Колиева Г.Л.* Урогенитальный хламидиоз // *Гинекология.* — 2003. — Т. 5. — №2.
19. *Кошелева Н.Г., Плужникова Т.А.* Санкт-Петербургский центр профилактики и лечения невынашивания беременности. Итоги научной и практической деятельности // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2002. — Вып. 2. — Т. LI. — С. 84–88.
20. *Кира Е.Ф.* Бактериальный вагиноз. — СПб.: Нева-Люкс, 2001. — 364 с.
21. *Комличенко Э.В., Ким Л.Х., Неженцева Е.Л. и др.* Особенности прерывания беременности у больных сифилисом женщин // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2002. — Вып. 2. — Т. LI. — С. 50–53.
22. *Радзинский В.Е.* Лактобациллы в акушерстве и педиатрии / Под ред. проф. В.Е. Радзинского. — Ашгабат, 1994. — 102 с.
23. *Лапина И.М.* Особенности возникновения и развития послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний в климато-географических условиях Туркменистана: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1989. — 22 с.
24. *Ли Т.С.* Особенности течения периода адаптации у доношенных и недоношенных новорождённых детей матерей с инфекционно-воспалительными заболеваниями: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
25. *Мальцева Л.И., Зефирова Т.П., Чернова О.А. и др.* Особенности клинического течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с урогенитальной микоплазменной, хламидийной и смешанной инфекциями // *Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов.* — 2000. — №1. — С. 82–86.
26. *Межевитинова Е.А., Ходжаева З.С.* Трихомонадный вульвовагинит: пути повышения эффективности лечения // *Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов.* — 2000. — №3. — С. 124–128.
27. *Мирович Д.Ю., Матийцев А.Б., Айкашев С.А.* Особенности лечения урогенитального хламидиоза в ранних сроках беременности // *Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы».* — 2002. — С. 298–302.
28. *Морозова Н.А.* Отношение к ВИЧ-инфицированным беременным женщинам в медицинском сообществе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2007. — 22 с.
29. *Никонов А.П., Асцатурова О.Р.* Генитальный герпес и беременность // *Гинекология.* — 2002. — Т. 4. — №1.
30. *Никонов А.П., Асцатурова О.Р.* Инфекции в акушерстве и гинекологии // *Практическое руководство по диагностике и антимикробной химиотерапии.* — 2003. — 55 с.
31. *Оганян К.А.* Течение и исход беременности при колонизации мочеполового тракта женщин стрептококками группы В и D: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2008. — 24 с.
32. *Остроумов О.А.* Особенности течения беременности у пациенток с хламидийной и микоплазменной инфекцией: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 131 с.



33. *Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р.* Вагинальный кандидоз. — М., 1997. — 40 с.
34. *Прилепская В.Н., Быковская О.В.* Уреаплазменная инфекция в акушерстве и гинекологии — современный взгляд на проблему // Акуш. и гинек. — 2007. — №2. — С.21–23.
35. *Проценко А.Н.* Репродуктивное здоровье женщин после перенесённого сифилиса: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 26 с.
36. *Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А.* Лекарственные растения и биологически активные добавки в акушерстве и гинекологии. — М.: Изд-во РУДН, 2002. — 300 с.
37. *Роговская С.И., Прилепская В.Н.* Бактериальный вагиноз и папилломавирусная инфекция // Гинекология. — 2002. — Т. 4. — №3.
38. Руководство к практическим занятиям по гинекологии // Под ред. Цвелева Ю.В., Кира Е.Ф. — 2003. — 317с.
39. *Рялов Е.М.* Беременность и роды у ВИЧ-инфицированных женщин Российской Федерации: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 27 с.
40. *Савичева А.М., Башмакова М.А., Аржанова О.Н. и др.* Инфекции у беременных // Журнал акушерства и женских болезней. — 2002. — Вып. 2. — Т. LI. — С. 71–77.
41. *Серебряник Е.Л.* Профилактика и лечение кольпитов и бактериальных вагинозов у беременных в жарком климате: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб. — 1996. — 18 с.
42. *Тютюнник В.Л.* Вагинальный кандидоз и беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение // Гинекология. — 2001. — Т. 1. — №3.
43. *Уварова Е.В.* Репродуктивное здоровье девочек подросткового возраста // Рос. Вестник перинатологии и педиатрии. — 2007. — Т. 48. — №5. — С. 8–9.
44. *Фофанова И.Ю.* Особенности течения беременности при наличии урогенитальных микоплазм // Гинекология. — 2007. — Т. 9. — №2. — С. 67–70.
45. *Целкович Р.Б., Родкина Р.А., Целкович Л.С.* Особенности бактериального вагиноза у беременных женщин в регионах с повышенным индексом загрязнения атмосферы // Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». — 2002. — С. 334–338.
46. *Шехтман М.М.* Острые вирусные гепатиты: перинатальные исходы // Акуш. и гинек. — 2000. — №4. — С. 3–6.
47. *Di Quinzio M.K., Oliva K., Holdsworth S. et al.* Proteomic analysis and characterisation of human cervico-vaginal fluid proteins // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. — 2007. — Vol. 47. — №1. — P. 9–15.
48. *Douvier S., Sainte-Barbe C., Oudot C. et al.* L'infection a Chlamydia trachomatis: facteurs de risques // Contracept Fertil Sex. — 1996. — Vol. 24. — №5. — P. 391–398.
49. *Ehrstrom S., Yu A., Rylander E.* Glucose in vaginal secretions before and after oral glucose tolerance testing in women with and without recurrent vulvovaginal candidiasis // Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 108. — №6. — P. 1432–1437.
50. *Han Y., Coles F.B., Hipp S.* Screening criteria for Chlamydia trachomatis in family planning clinics: accounting for prevalence and clients characteristics // Fam. Plann. Perspect. — 1997. — Vol. 29. — №4. — P. 163–166.

51. *Horowitz S., Horowitz J., Mazor M. et al.* Ureaplasma urealiticum cervical colonization as a marker of pregnancy complication // *Int. J. Gyn. Obstet.* — 1995. — Vol. 48. — P. 15–19.
52. *Nelson D.B., Bellamy S., Nachamkin I. et al.* First trimester bacterial vaginosis, individual microorganism levels, and risk of second trimester pregnancy loss among urban women // *Fertil. Steril.* — 2007. — Vol. 13.
53. *Ovalle A., Romero R., Grimes R. et al.* Antibiotic administration to patients with preterm labor and intact membranes: is there a beneficial effect in patients with endocervical inflammation? // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2006. — Vol. 19. — №8. — P. 453–464.
54. *Petersen E.E., Magnani P.* Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomised, double blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2004. — Vol. 117. — №1. — P. 70–75.
55. *Shaw J.L., Smith C.R., Diamandis E.P.* Proteomic analysis of human cervico-vaginal fluid // *J. Proteome. Res.* — 2007. — Vol. 6. — №7. — P. 2859–2865.
56. *Tang L.J., De Seta F., Odreman F. et al.* Proteomic analysis of human cervical-vaginal fluids // *J. Proteome Res.* — 2007. — Vol. 6. — №7. — P. 2874–2883.
57. *Ugwumadu A.* Role of antibiotic therapy for bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2007. — Vol. 21. — №3. — P. 391–402.
58. *Yasodhara P., Raghunath M., Sreeramulu D. et al.* Local immunity in Indian women with bacterial vaginosis // *J. Reprod. Immunol.* — 2006. — Vol. 70. — №1-2. — P. 133–141.
59. *Wasiela M., Krzemiski Z., Kalinka J. et al.* Correlation between levels of selected cytokines in cervico-vaginal fluid of women with abnormal vaginal bacterial flora // *Med. Dosw. Mikrobiol.* — 2005. — Vol. 57. — №33. — P. 327–333.

ГЛАВА VI

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ СИСТЕМЫ В РАННИЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ

Методы объективного исследования

При обследовании беременной с целью оценки общего состояния здоровья необходимо провести тщательный сбор общего и акушерского анамнеза, особое внимание следует уделить выяснению симптомов толстокишечного стаза (в соответствии с римскими критериями запоров). Проводят общее объективное и специальное акушерское обследование. С их помощью можно выявить «зияние половой щели», несоответствие размеров матки (уменьшение) предполагаемому сроку гестации, характер и количество выделений при влагалищном исследовании. На основании аминного теста уже в процессе обследования можно подтвердить или исключить бактериальный вагиноз.

Ультразвуковая диагностика. Особенности становления маточно- плацентарного кровотока

Появление новых современных аппаратов ультразвуковой диагностики резко расширило возможности **визуализации эмбриона и экстраэмбриональных структур в I триместре**. Это послужило стимулом к поиску надёжных прижизненных маркёров как нормального течения беременности, так и нарушений. Появившиеся акушерские разработки можно условно разделить на две группы:

- 1) изучение морфофункционального состояния эмбриона и экстраэмбриональных структур с целью ближайшего прогноза спонтанного аборта или неразвивающейся беременности;
- 2) оценка эмбриона и экстраэмбриональных структур для прогнозирования исхода беременности и родов.

В первой группе исследований наибольший интерес вызывает эхография плодного яйца при подозрении на неразвивающуюся беременность и наличии сердцебиений у эмбриона (Савельева Г.М.,

Сичинава Л.Г., Панина О.Б. и др., 1999; Духина Т.А., 2001; Димитрова В.И., 2006). Вторая серия работ посвящена прогнозированию осложнений беременности в пренатальном периоде на основании изучения эхокартины плодного яйца в I триместре.

На ранних этапах развития эмбрион — одна из составляющих комплекса, включающего, помимо самого зародыша, хорион, амнион, желточный мешок и пуповину, поэтому предприняты попытки изучения особенностей их развития в I триместре (Савельева Г.М. и соавт., 2002; Духина Т.А., 2001; Брянцев М.Д. и соавт., 2002). При оценке плодного яйца у 1035 женщин установлено, что его объём с 7–8-й недели по 12–13-ю неделю возрастает в 12,5 раз (с 8 мл до 107 мл), а объём полости амниона увеличивался в 130 раз (Савельева Г.М., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., 2000). Объём экзоцелом (разность объёмов плодного яйца и полости амниона) достигает максимальных значений в 10,5–11 нед, а затем уменьшается. К 12,5 нед экзоцелом облитерируется вследствие слияния амниотической и хориальной оболочек.

Желточный мешок определяют в 6–11 нед беременности в виде тонкостенной округлой кольцевидной структуры с анэхогенным содержимым. Максимальных размеров (6,5 мм) желточный мешок достигает к 7–8 нед. При почти полном слиянии амниотической и хориальной оболочек в 12–13 нед стенки желточного мешка спадаются в 98%, он превращается в «сморщенный комочек» повышенной эхоплотности.

При одновременном снижении объёмов плодного яйца (правильнее говорить — хориального мешка) и амниотической полости в I триместре вероятность преждевременных родов составляет 79%. При снижении объёма плодного яйца и изменениях желточного мешка риск ЗРП достигает 74%. Такие весьма убедительные данные впечатляют практических акушеров, так как открывают пути раннего выявления отклонений течения беременности и более детального выделения групп риска среди беременных.

М.Д. Брянцева и соавт. (2002) в своей работе указывают, что превышение диаметра желточного мешка по сравнению с его нормативными показателями в 88,8% случаев может служить прогностическим критерием неразвивающейся беременности. Это связано с тромбозом или неправильным формированием первичных сосудов аллантоисного стебелька до момента, когда ведущим становится хориальное кровообращение.



Хорион в сроки 8–13 нед имеет гомогенную структуру, чёткий ровный внутренний контур со стороны плодовой поверхности и несколько размытый со стороны материнской. При хронических вирусных инфекциях характерна неоднородность экоструктуры хориона.

На современном этапе развития медицины поиски исследователей направлены на разработку методов, позволяющих обнаруживать наиболее ранние проявления различных изменений с целью своевременной коррекции и предотвращения тяжёлых осложнений для беременной и плода (Galan H.L. и соавт., 1998).

Частота гестозов и связанных с ними нарушений состояния плода составляет 12–16%. Данное осложнение беременности сопровождается высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью и не имеет тенденции к уменьшению того и другого показателя. Такие результаты доказывают неэффективность существующих методов диагностики и необходимость разработки новых критериев оценки структурно-функциональных, в том числе гемодинамических процессов, происходящих в системе «мать—плацента—плод» (Радзинский В.Е., 2000). Практически не изучены изменения, не вызывающие тяжёлых осложнений у матери, но при этом значительно увеличивающие риск перинатальной патологии (например, изменения желточного мешка, маркёры хромосомных аномалий и др.). Наш сотрудник Б.С. Демидов (2000) показал, что **на течение беременности и её исход в значительной степени влияют гемодинамические показатели в системе «мать—плацента—плод», а не только развитие эмбриона и экстраэмбриональных структур.**

Нарушение плацентарного кровотока на поздних сроках сопровождается большинством патологических процессов во время беременности. Однако гемодинамические изменения, происходящие в плаценте и нарушающие нормальное развитие плода, берут своё начало в ранние сроки гестации и усугубляются при различных экстрагениальных заболеваниях и осложнениях беременности. В этой связи ценным дополнением к уже ставшим рутинными методам исследования стала **ультразвуковая доплерометрия.**

Наши исследования (Духина Т.А., 2001) позволили установить особенности становления маточно-плацентарного кровотока на ранних сроках беременности. При доплерометрии регистрация кровотока в маточных артериях была возможна у всех пациенток на протяжении всего I триместра беременности. Допплерометрическое исследова-



Рис. 6-1. Беременность 7 нед 5 дней.

ние кровотока в маточных артериях проводилось с самых ранних сроков беременности. Кровоток в маточных артериях был магистрального типа с хорошо выраженной систолической волной. Во всех случаях присутствовал диастолический кровоток.

Нулевые и отрицательные значения кровотока зарегистрированы не были. Протодиастолические вырезки в маточных артериях регистрировались в 100% случаев. Индекс резистентности (ИР) маточных артерий на протяжении I триместра гестации прогрессивно снижался с $0,76 \pm 0,002$ в 4 нед до $0,55 \pm 0,002$ в 17 нед (рис. 6-2). Прогрессивное снижение индекса пульсации (ИП) в маточных артериях также отмечали в I триместре с $1,20 \pm 0,005$ в 4 нед до $0,68 \pm 0,004$ в 17 нед (рис. 6-3).

Разница в показателях периферического сопротивления левой и правой маточных артерий во всех наблюдениях не превышала 30%. Отмечена корреляция периферического сопротивления в маточных артериях с расположением хориона/плаценты (табл. 6-1). При расположении хориона/плаценты на одной из боковых стенок матки периферическое сопротивление в маточных артериях с этой стороны было несколько ниже, чем с противоположной (рис. 6-4, 6-5).

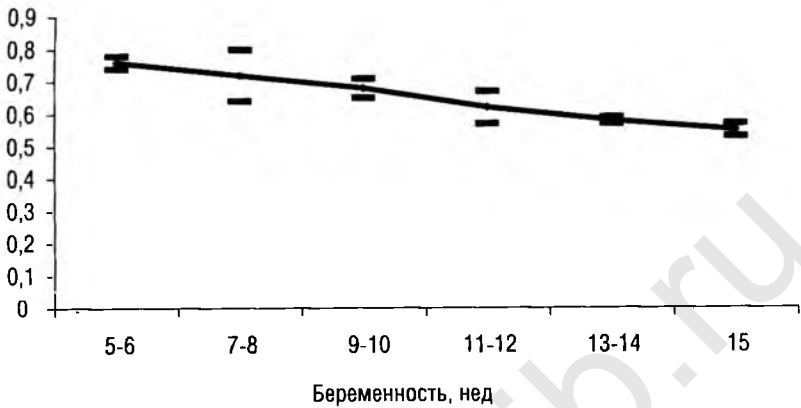


Рис. 6-2. Динамика изменений ИР маточных артерий в I триместре неосложнённой беременности.

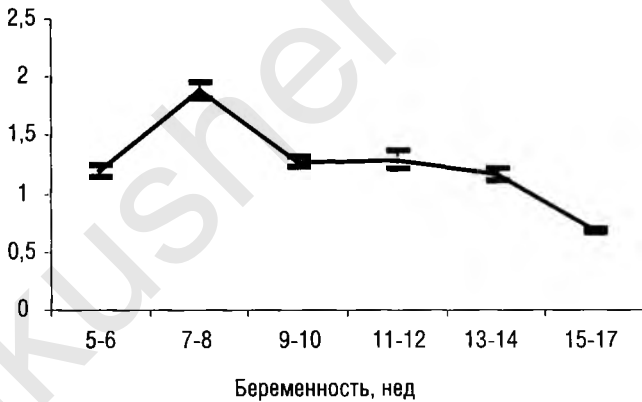


Рис. 6-3. Динамика изменения ИП в маточных артериях в I триместре неосложнённой беременности.

Эта же тенденция изменения ИП маточных артерий сохраняется и на более поздних сроках — в 11–17 нед. Однако разница показателей ИП маточных артерий в зависимости от стороны плацентации не превышала 50%.

Показатели кровотока в маточных артериях в зависимости от стороны плацентации

Неосложнённая беременность	Сторона плацентации				ИП в правой маточной артерии	ИП в левой маточной артерии
	правая		левая			
	абс.	%	абс.	%		
4–10 нед	32	65,1	17	34,7	$1,44 \pm 0,005$	$1,6 \pm 0,007^*$
11–17 нед	31	88,6	4	11,4	$1,39 \pm 0,006$	$1,49 \pm 0,006^*$

* Различия достоверны ($p < 0,05$).

Уменьшение периферического сосудистого сопротивления на протяжении I триместра гестации отражает процесс преобразования эндометриальных сегментов спиральных артерий в ходе первой волны инвазии цитотрофобласта в миометрий. Таким образом, особое значение приобретает исследование маточно-плацентарного кровотока на ранних сроках гестации, так как действие повреждающего агента именно на этих сроках может нарушить процесс формирования полноценной плаценты, способствует возникновению в дальнейшем плацентарной недостаточности.

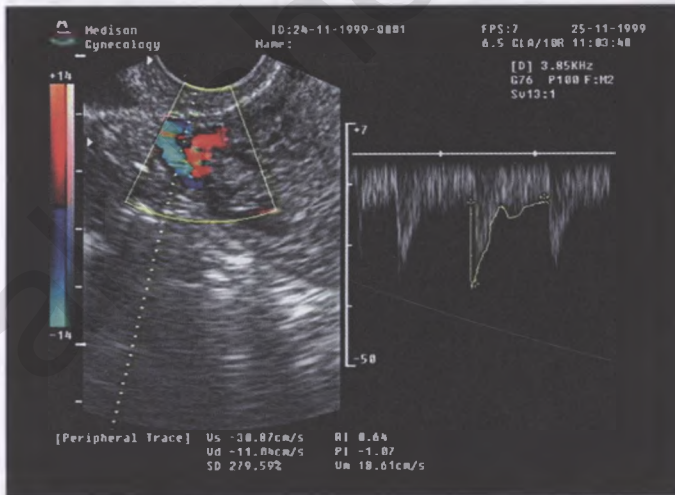


Рис. 6-4. Периферическое сосудистое сопротивление правой маточной артерии (6–7 нед гестации).

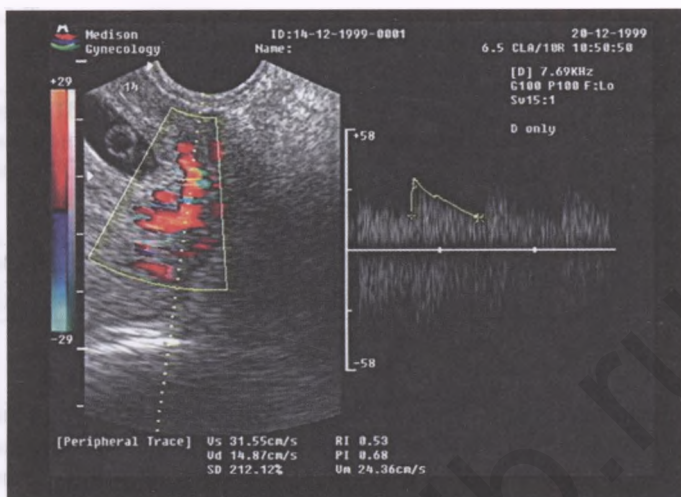


Рис. 6-5. Периферическое сосудистое сопротивление левой маточной артерии (6–7 нед гестации).

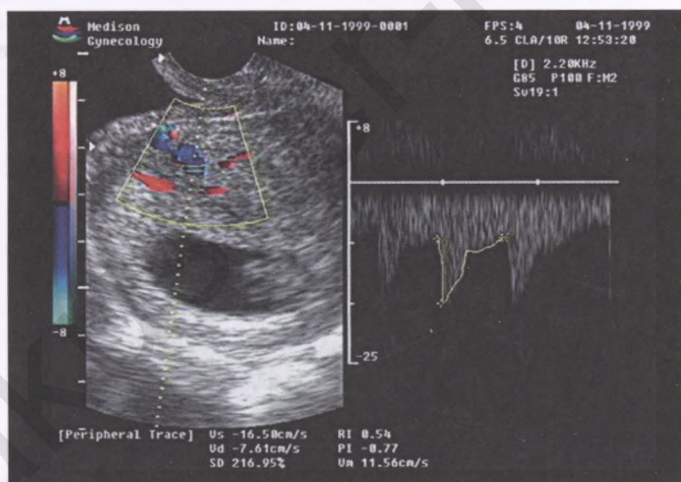


Рис. 6-6. Периферическое сосудистое сопротивление радиальной артерии.

Регистрация кровотока в радиальных артериях матки возможна уже на ранних сроках беременности (рис. 6-6). При неосложнённой беременности периферическое сопротивление в этих сосудах определяли у всех женщин.

Для доплерографических кривых этих сосудов характерно наличие систолического и достаточно высокого диастолического компонентов волны. Нулевые и отрицательные значения систолического и диастолического компонентов волн зарегистрированы не были. У подавляющего большинства женщин визуализировалась протодиастолическая выемка, свидетельствующая о нормальном течении беременности (исчезает к 8-й неделе, т.е. за 2 нед до исчезновения протодиастолической инцизуры в спиральных артериях). ИР радиальных артерий существенно не изменялся на протяжении I триместра гестации и начала II триместра: $0,67 \pm 0,002$ в 5–6 нед, $0,68 \pm 0,004$ в 15–17 нед (рис. 6-7).

В отличие от ИР ИП в радиальных артериях характеризовался более выраженной динамикой постепенного снижения на протяжении всего I триместра и начала II триместра гестации: $1,01 \pm 0,002$ в 5–6 нед, $0,61 \pm 0,004$ в 15–17 нед (рис. 6-8).

Индивидуальные колебания показателей ИП радиальных артерий были незначительными, около 20% от средних величин.

Исследование кровотока в спиральных артериях было возможно практически у всех пациенток с неосложнённой беременностью при условии использования трансвагинального доступа (рис. 6-9). Для кровотока в спиральных артериях характерны достаточно высокие систолический и диастолический компоненты, свидетельствующие

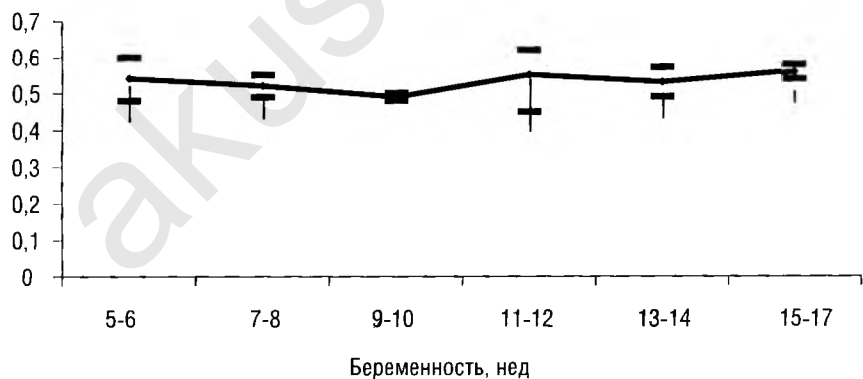


Рис. 6-7. Динамика изменений ИР радиальной артерии в I триместре неосложнённой беременности.

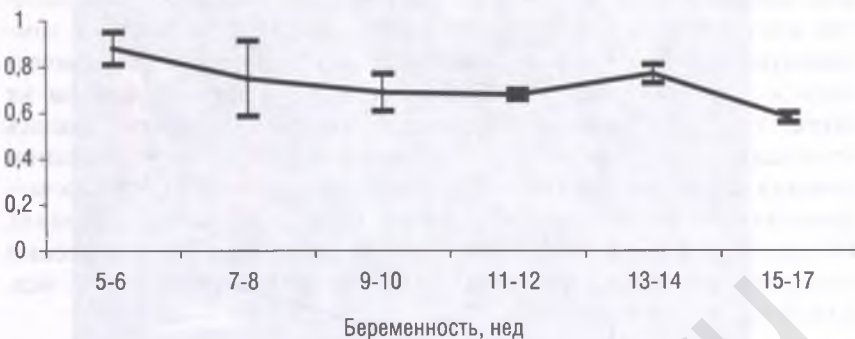


Рис. 6-8. Динамика изменений ИП радиальной артерии в I триместре неосложнённой беременности.

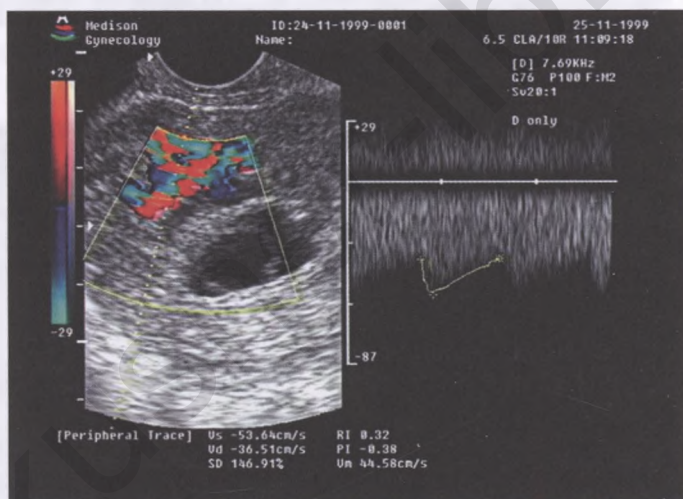


Рис. 6-9. Кровоток в спиральных артериях (5–6 нед гестации).

о нормальном течении беременности. ИП спиральных артерий значительно не изменялся на протяжении I триместра беременности: от $0,54 \pm 0,002$ до $0,55 \pm 0,002$ (рис. 6-10).

ИП спиральных артерий, как и радиальных, снижается более выражено: $0,88 \pm 0,007$ в 5–6 нед, $0,58 \pm 0,0021$ в 15–17 нед (рис. 6-11). Постепенное снижение сопротивления в спиральных артериях

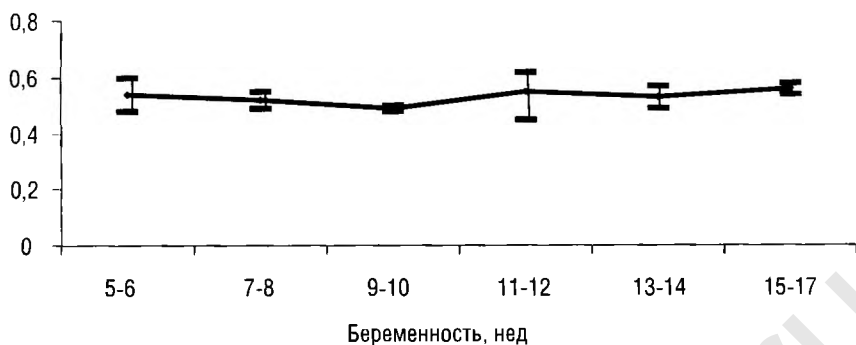


Рис. 6-10. Динамика изменений ИР в спиральных артериях на протяжении I триместра беременности у здоровых женщин.

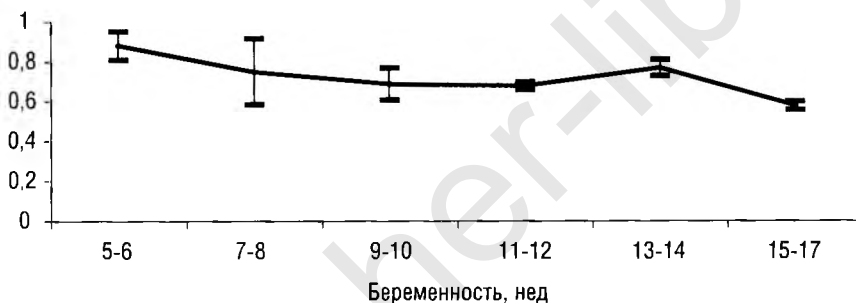


Рис. 6-11. Динамика изменений ИР спиральных артерий на протяжении I триместра неосложнённой беременности.

отражает процесс инвазии цитотрофобласта в стенку спиральных артерий, вскрытия их просвета (6 нед), продвижения внутрисосудистого цитотрофобласта (клеток трофобласта в просвете спиральных артерий) в миометриальные сегменты спиральных артерий (16–17 нед).

Таким образом, на протяжении всего I триместра беременности отмечено постепенное снижение сопротивления во всех группах сосудов (табл. 6-2). С помощью доплерометрического исследования показаны основные закономерности становления маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков на протяжении I триместра и начала II триместра беременности.

Динамика кровотока в маточных, радиальных и спиральных артериях при неосложнённой беременности на протяжении I триместра

Конт- роль	п	Маточные артерии		Радиальные артерии		Спиральные артерии	
		ИР	ИП	ИР	ИП	ИР	ИП
4–10 нед	49	0,76± 0,002	1,52± 0,006	0,67± 0,002	1,23± 0,007	0,54± 0,002	0,79± 0,004
11–17 нед	35	0,55± 0,002	1,44± 0,006	0,68± 0,004	1,14± 0,008	0,54± 0,003	0,83± 0,004

В норме периферическое сосудистое сопротивление в маточных, радиальных и спиральных артериях имеет тенденцию к постепенному снижению с увеличением срока гестации. Отмечена прямая зависимость между показателями основных сосудистых индексов и диаметром сосудов: чем больше суммарная площадь просвета дистальных сосудов по сравнению с магистральными, тем меньше сосудистое сопротивление. Уменьшение периферического сосудистого сопротивления на протяжении I триместра гестации отражает процесс структурного преобразования эндометриальных сегментов спиральных артерий в ходе первой волны инвазии цитотрофобласта в миометрий.

Оптимальным сроком для доплерометрического исследования кровотока в маточных, радиальных и спиральных артериях можно считать срок 7–8 нед, соответствующий «пику» первой волны инвазии цитотрофобласта. Действие повреждающего агента именно на этих сроках может нарушить процесс формирования полноценного плацентарного ложа и плаценты, способствуя возникновению в дальнейшем плацентарной недостаточности.

При обследовании пациенток с угрозой прерывания беременности УЗИ с применением доплерометрии проводилось нами в сроки от 5–6 до 16–17 нед гестации. Размеры плодного яйца и эмбриона укладывались в 90 перцентилей нормативных значений в соответствии со сроком гестации. При УЗИ у всех пациенток данной группы оценивались расположение и структура хориона.

У каждой второй женщины (58%) при оценке структуры хориона была выявлена его неоднородность в виде гипозехогенных зон различной величины. Как правило, эти зоны локализовались или в непосредс-

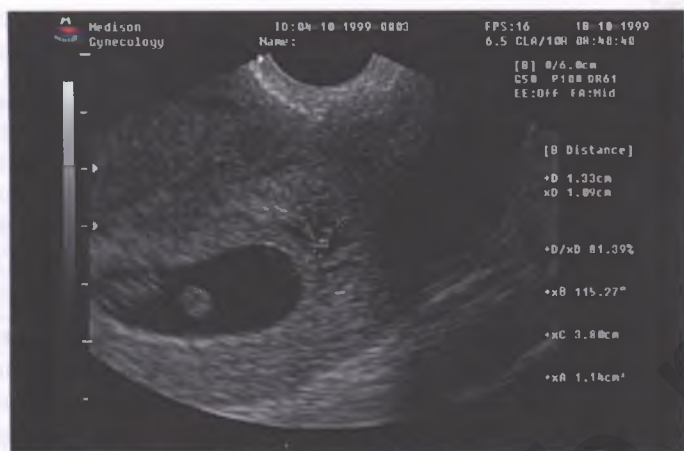


Рис. 6-12. Угроза прерывания беременности на фоне хорионита (7–8 нед гестации).

твенной близости от хориона (между миометрием и субхориальной пластиной), или были в самой структуре хориона (рис. 6-12).

При использовании энергетического картирования (функции ультразвукового аппарата) по периферии гипоэхогенных структур определяли повышенный периферический кровоток, что позволяло дифференцировать данное состояние от отслойки хориона, к ультразвуковым критериям которой также относят наличие гипоэхогенных структур в непосредственной близости к хориону. Обнаружение гипоэхогенных структур с повышенным кровотоком по периферии расценили как проявление воспаления — хорионита (патент №2206269). Данные подтверждены морфологическими исследованиями хориона женщин после выкидыша (см. главу II).

Кровоток в маточных артериях исследовали у всех женщин с угрозой прерывания беременности. Достоверно чаще наблюдали асимметрию кровотока. У 41% беременных разница ИП в маточных артериях превышала 40%. Отмечена корреляция периферического сопротивления в маточных артериях с расположением плаценты. На стороне прикрепления плаценты ИП маточных артерий был несколько ниже, чем на противоположной стороне. После окончания первой волны инвазии цитотрофобласта асимметрия кровотока также сохранялась, но была несколько более выраженной. В остальные сроки показатели периферического сосудистого сопротивления у женщин



с угрозой прерывания беременности статистически не отличались от данных периферического сосудистого сопротивления спиральных артерий контрольной группы.

На более поздних сроках беременности у пациенток с угрозой прерывания беременности плацентарную недостаточность диагностировали в 6,7% случаев ($p < 0,05$), гипоксию плода (по данным кардиотокографии) — 9,3% ($p < 0,05$). Выявленные изменения были расценены как косвенные признаки внутриутробного инфицирования плода, таким беременным проводилась соответствующая терапия.

У пациенток с анемией (уровень гемоглобина 95–110 г/л) визуализация маточных артерий с последующей оценкой характера кровотока была возможна в 100% наблюдений. Для периферического сопротивления в данных сосудах характерны достаточно высокие систолический и диастолический компоненты волн и наличие протодиастолической вырезки (в 72% наблюдений). При анализе связи между характером кровоснабжения матки и стороной плацентации выявлено чёткое снижение ИП маточных артерий на стороне прикрепления плаценты. После 11-й недели гестации зависимость кровотока маточных артерий от стороны плацентации была более выражена и статистически достоверно отличалась от тех же показателей в контрольной группе (табл. 6-3). Периферическое сосудистое сопротивление в маточных артериях постепенно снижалось на протяжении всего I триместра беременности. ИП в 5–6 нед составлял в среднем $0,79 \pm 0,009$, а в 15–17 нед — $0,61 \pm 0,004$ ($p < 0,05$).

ИП маточных артерий также постепенно снижался с увеличением срока гестации от $1,42 \pm 0,005$ в 5–6 нед до $0,57 \pm 0,001$ в 15–17 нед.

Статистически достоверное повышение ИП маточных артерий в группе с анемией по сравнению с ИП маточных артерий контрольной группы отмечено лишь в сроки 5–6 нед. В 7–8 нед ИП маточных артерий статистически достоверно снижался у пациенток с анемией в сравнении со здоровыми беременными.

При исследовании периферического сосудистого сопротивления радиальных артерий обнаружены характерные признаки: наличие систолического, диастолического компонентов волны, протодиастолической инцизуры (исчезает к 8 нед гестации).

ИР радиальных артерий у пациенток с анемией на протяжении I триместра гестации существенно не менялся; характерно плавное снижение показателей.

**Показатели кровотока в маточных артериях при анемии
в зависимости от стороны плацентации**

Анемия	n	Сторона плацентации				ИП правой маточной артерии	ИП левой маточной артерии
		Правая		Левая			
		абс.	%	абс.	%		
4–10 нед	10	7	70	3	30	$0,93 \pm 0,001^*$	$1,8 \pm 0,002$
11–17 нед	27	19	70,4	8	29,6	$1,03 \pm 0,001^*$	$1,25 \pm 0,011^*$

* Достоверные различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

При использовании трансвагинального доступа доплерометрическое исследование спиральных артерий у пациенток с анемией было возможно произвести в 97% наблюдений. Протодиастолическая вырезка в данных сосудах исчезала к 12-й неделе гестации. Показатели периферического сосудистого сопротивления уменьшались на протяжении всего I и начала II триместра беременности. ИР спиральных артерий в 5–6 нед составлял в среднем $0,63 \pm 0,004$, в 15–17 нед — $0,58 \pm 0,005$, ИП спиральных артерий в 5–6 нед — $0,83 \pm 0,009$, в 15–17 нед — $0,56 \pm 0,002$. Однако статистически достоверных отличий ИП спиральных артерий у пациенток с анемией по сравнению с контрольной группой нами получено не было.

По данным УЗИ у пациенток с соматоформной дисфункцией [нейроциркуляторной дистонией (НЦД) по гипотоническому типу] размеры плодного яйца и эмбриона соответствовали нормативным значениям для данного срока гестации. Структура и размеры хориона также соответствовали сроку беременности.

Допплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях было возможно произвести во всех наблюдениях. При исследовании зависимости между характером кровотока сосудов и стороной расположения плаценты показано, что до 10 нед у 88,9% обследованных пациенток хорион располагался преимущественно на правой стенке матки. ИП в правой маточной артерии был несколько повышен, хотя, как это описано в литературе, в сосудах на стороне плацентации периферическое сосудистое сопротивление обычно бывает ниже, чем на контралатеральной стороне матки. После 11 нед гестации данная тенденция исчезала (табл. 6-4).

Кровоток в маточной артерии при НЦД по гипотоническому типу в зависимости от стороны плацентации

НЦД по гипотоническому типу	n	Сторона плацентации				ИП правой маточной артерии	ИП левой маточной артерии
		Правая		Левая			
		абс.	%	абс.	%		
4–10 нед	35	31	88,5	4	11,5	0,61±0,028*	1,49±0,005*
11–17 нед	35	27	77,1	8	22,9	1,5±0,018*	1,74±0,001*

* Достоверные различия по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Динамика изменения периферического сосудистого сопротивления в спиральных артериях характеризовалась постепенным снижением показателей: ИР от $0,56 \pm 0,003$ в 5–6 нед до $0,5 \pm 0,003$ в 15–17 нед, ИП от $0,86 \pm 0,001$ в 5–6 нед до $0,75 \pm 0,009$ в 15–17 нед. Причём до 10 нед беременности ИП спиральных артерий статистически достоверно отличался от показателей ИП спиральных артерий у пациенток контрольной группы.

Динамика изменения сосудистого сопротивления у беременных с хронической артериальной гипертензией следующая: ИР маточных артерий у пациенток данной группы незначительно снижался от $0,81 \pm 0,004$ в 5–6 нед до $0,78 \pm 0,002$ в 15–17 нед. После 11 нед гестации отмечены статистически достоверные различия между показателями ИР маточных артерий в данной группе и в группе контроля. ИП маточных артерий также постепенно снижался в динамике I триместра беременности от $1,31 \pm 0,007$ в 5–6 нед до $0,84 \pm 0,004$ в 15–17 нед. Исследование кровотока в радиальных артериях было возможно в 100% наблюдений. Для кривых этих сосудов было характерно наличие систолического, диастолического компонентов. Протодиастолическая инцизура исчезала, как правило, к 10-й неделе беременности. Динамика изменения ИР и ИП радиальных артерий имела некоторую тенденцию к увеличению к окончанию I триместра гестации.

Своеобразная форма самопроизвольного аборта I триместра — **замершая, или неразвивающаяся, беременность**. В настоящее время наблюдают тенденцию роста частоты неразвивающейся беременности среди женщин фертильного возраста. Госпитализация по данному поводу возросла с 14,5% в 2000 г. до 18,9% в 2004 г., а по поводу пов-

торной неразвивающейся беременности — с 2,4 до 3,1% соответственно (Димитрова В.И., 2006). Причины замирания беременности и спорадического самопроизвольного аборта чрезвычайно разнообразны и не всегда чётко обозначены и ясны, что, в свою очередь, затрудняет поиск методов прогнозирования и оптимального лечения данных пациентов (Савельева Г.М., 2000).

С помощью УЗИ обнаруживают отставание размеров плодного яйца, эмбриона и хориона от нормативных значений данного срока гестации. При цветном доплерометрическом картировании сердцебиение плода у исследуемых беременных женщин отсутствует. В группе пациенток с остановкой развития эмбриона в I триместре беременности маточно-плацентарный кровоток исследовали лишь до 12 нед.

При оценке структуры хориона во всех случаях в непосредственной близости от хориона на границе с миометрием визуализировались гипозоногенные структуры различной величины. В 45% наблюдений эти структуры сообщались с полостью матки. Гипозоногенные структуры имели чёткие границы; повышенного тока крови по периферии этих структур нами не выявлено. Данные признаки позволили расценить их как гематомы — гипозоногенные жидкостные образования с мелкодисперсной взвесью, имеющие чёткие границы с окружающими тканями и отличающиеся высокой звукопроводимостью. Очевидно, что гематома сформировалась в результате отслойки хориона/плаценты вследствие нарушения механизмов её прикрепления к стенке матки с последующим кровотечением из сосудов децидуальной оболочки, что привело к отслойке базального слоя эндометрия и скоплению крови между ним и миометрием (рис. 6-13).

Кровоток в маточных артериях характеризовался достаточно высоким систолическим компонентом волны; во всех наблюдениях присутствовал диастолический компонент. Лишь у 8% была зарегистрирована протодиастолическая вырезка. Нулевые и отрицательные волны маточных артерий нами не обнаружены. Зависимость показателей ИП от стороны плацентации у пациенток данной группы представлена в табл. 6-5.

Разница кровотока в правой и левой маточных артериях на 25% по отношению к стороне плацентации обнаружена до 10 нед. Следует отметить, что ИП маточных артерий был достоверно повышен в правой ($1,63 \pm 0,013$) и левой ($1,15 \pm 0,008$) маточных артериях по сравнению с неосложнённой беременностью ($1,44 \pm 0,005$ и $1,6 \pm 0,007$ соответственно) (Духина Т.А., 2001).

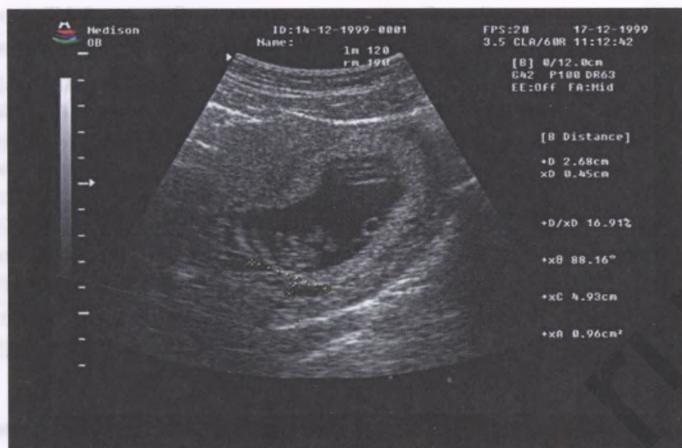


Рис. 6-13. Ретрохориальная гематома.

Таблица 6-5

Показатели кровотока в маточной артерии при неразвивающейся беременности в зависимости от стороны плацентации

Группа	n	Сторона плацентации				ИП правой маточной артерии	ИП левой маточной артерии
		Правая		Левая			
		абс.	%	абс.	%		
Неразвивающаяся беременность	25	17	68	8	32	1,63±0,035*	1,15±0,02*

* Достоверные различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таким образом, диагностической ценностью цветное доплеровское картирование обладает только в том случае, когда замирание беременности происходит в 8–10 нед. При этом достоверные изменения зарегистрированы только в маточных артериях.

Для диагностики неразвивающейся беременности Kurjak A. et al. (1998) проводили исследования тока крови в межворсинчатом пространстве, оценивали ИР и ИП на протяжении 6–11-й недель гестации и установили, что данный метод при неразвивающейся беременности неинформативен. Мы не можем согласиться с мнением этих авторов. Наши исследования показали, что исследование ИП маточных артерий показательным и достоверно в 8–10 нед гестации. Однако срок 8–10 нед — достаточно «большой» для I триместра беременнос-

ти, и, следовательно, цветовое доплерометрическое картирование не может служить надёжным диагностическим и скрининговым методом диагностики неразвивающейся беременности на протяжении всего I триместра.

Н.В. Кривоносова (2006) на основании комплексной клинико-эхографической оценки эмбриона и экстраэмбриональных структур разработала **клинико-эхографическую шкалу для прогнозирования исхода беременности**. Согласно рассчитанной чувствительности (более 70%), специфичности (более 50%) и прогностической ценности был присвоен балл каждому эхографическому признаку (табл. 6-6). Наибольшей информативностью обладали эхографические признаки, обнаруживаемые в 10–14 нед беременности.

Таблица 6-6

Прогностическая ценность эхоморфологии выявленных признаков

№	Ультразвуковой признак	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Балл
1.	Несоответствие размеров плодного яйца гестационному сроку (раннее многоводие)	71,5	54,7	1
2.	Поздняя редукция желточного мешка	73,2	56,8	1
3.	Расслоение амниотической оболочки	70,5	52,4	1
4.	Поздняя редукция хориальной полости	71,6	54,1	1
5.	Ранняя редукция желточного мешка	76,7	62,3	2
6.	Внутренний диаметр желточного мешка более 6 мм	77,4	65,2	2
7.	Аномалия формы желточного мешка	78,1	66,7	2
8.	Наличие ретрохориальной гематомы	77,1	58,2	2
9.	Предлежание хориона	78,3	59,5	2
10.	Увеличение размеров физиологической эмбриональной грыжи	81,5	64,7	3
11.	Гиперэхогенный желточный мешок	83,4	75,5	3
12.	Внутренний диаметр желточного мешка менее 3 мм	82,1	76,2	3
13.	Появление желточного мешка после появления эмбриона	81,1	72,9	3
14.	Аваскулярное жёлтое тело	82,9	64,7	3

Методы оценки состояния фетоплацентарной системы в ранние сроки гестации



№	Ультразвуковой признак	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Балл
15.	Гипоплазия хориона	85,6	67,4	4
16.	Длина шейки матки менее 30 мм	85,1	64,8	4
17.	ИР в сосудах жёлтого тела $0,48 \pm 0,01$	85,6	68,2	4
18.	СДО* в маточных артериях более 2,5	86,3	66,8	4
19.	Увеличение толщины воротникового пространства	94,2	85,2	5
20.	Церебро-корпоральный индекс более 0,5	92,3	63,4	5
21.	Снижение темпов прироста копчиково-теменного размера плода	93,4	78,3	5
22.	Появление дикротической выемки в начале диастолы в спектре кровотока маточных артерий	90,2	73,1	5
23.	Гипоплазия амниотической полости	100	86,4	10
24.	Несоответствие размеров плодного яйца гестационному сроку (раннее маловодие)	95,8	84,9	10
25.	Брадикардия у эмбриона	100	85,2	10
26.	Отсутствие желточного мешка	95,6	88,4	10
27.	Нарушение дифференцировки эмбриона на головной конец и туловище	100	84,2	10
28.	Аплазия носовой кости	95,6	86,4	10
29.	Появление нулевого или реверсного кровотока в венозном протоке в фазу сокращения предсердий	98,4	87,6	10

* СДО — систоло-диастолическое отношение.

В соответствии с суммарной оценкой все беременные по степени риска самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов были разделены на три группы:

- низкая степень риска (сумма баллов меньше 10);
- умеренная степень риска (сумма баллов 11–20);
- высокая степень риска (сумма баллов более 21).

К наиболее информативным эхографическим критериям патологии экстраэмбриональных структур при угрожающем самопроизвольном выкидыше в I триместре относят несоответствие размеров плодного яйца гестационному сроку (раннее маловодие), гипоплазию амниотической полости и отсутствие желточного мешка.

Наиболее информативный доплерометрический показатель кровотока при угрожающем самопроизвольном выкидыше в I триместре — появление нулевого или реверсного кровотока в венозном протоке в фазу сокращения предсердий.

Для оценки пропорционального роста эмбриона в I триместре и прогнозирования развития ЗРП наиболее информативным показателем является церебро-корпоральный индекс, который можно измерять с 8 нед беременности при дифференцировке эмбриона на головной и тазовый конец.

Прогностическая значимость определения эндометриального белка ПАМГ и плацентарного протеина ТБГ

В отечественной литературе имеются единичные работы о роли ПАМГ при беременности. В частности, установлено, что дефицит продукции данного протеина в маточных эпителиоцитах — один из патогенетических механизмов неразвивающейся беременности, а интенсивная продукция ПАМГ во II триместре беременности направлена на ограничение опухолеподобной инвазии цитотрофобласта (Болтовская М.Н., 2001).

Установлено, что **преждевременные роды на фоне плацентарной недостаточности с ЗРП сопровождаются максимальным подъёмом сыровоточного ПАМГ** (Иванова Н.Л., 2002). Verhaeghe J. et al. (2002) показали отсутствие зависимости между уровнем ПАМГ в сыворотке крови на 24–29-й неделе, весом ребёнка при рождении и массой плаценты. Концентрация ПАМГ прогрессивно нарастает (в степени, превышающей нормативные показатели) **пропорционально тяжести и длительности гестоза.**

Ретроспективный анализ белков ТБГ и ПАМГ-1 при невынашивании в ранние сроки (Посисеева Л.В. и др., 1991) показал, что к наиболее неблагоприятным прогностическим факторам относятся **снижение ТБГ в 4 раза и увеличение ПАМГ выше 100 нг/мл в сыворотке крови матерей.** Близкие результаты получены И.А. Саловым,



Д.Н. Маринушкиным (1999). Отмечено достоверное снижение ТБГ при неразвивающейся беременности и спонтанном аборте; концентрация ПАМГ была на верхней границе нормы или в 2,5–3 раза превышала её.

Редкие попытки изучения эндометриального белка АМГФ из соскобов стенок полости матки при неразвивающейся беременности дали неопределённые результаты (Болтовская М.Н., 2001). АМГФ в маточных железах был обнаружен только в двух из 11 исследованных образцов, причём иммунокрашивание отдельных эпителиоцитов варьировало от слабого до умеренного. Очевидно, дефицит продукции АМГФ в маточных железах свидетельствует об их дисфункции, которая может быть одним из патогенетических механизмов раннего невынашивания.

Для оценки состояния хориона/плаценты и хориального/плацентарного ложа матки мы определяли в плазме крови изменение содержания белков, продуцируемых свободными рибосомами материнской (ПАМГ) и плодовой части плаценты (ТБГ). Условия забора были строго стандартизированы (утром натощак), чтобы исключить выраженную суточную вариабельность уровня плацентарных белков, связанную с кинетикой инсулина.

При определении продукции ТБГ и ПАМГ при физиологической беременности получены определённые закономерности: **постепенное нарастание содержания ТБГ параллельно развитию эмбриона и нарастание секреторной активности ПАМГ по мере децидуализации, совпадающие с первой и второй волнами инвазии трофобласта, с последующим снижением в крови матери до уровня, свойственного небеременным женщинам.** Очевидно, нарастание концентрации ТБГ в крови матери обеспечивает биологическую защиту фетоплацентарного комплекса от действия клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы матери. Возрастное сывороточного уровня ПАМГ, по-видимому, отражает функциональную активность децидуальных клеток в ходе их дифференцировки в течение беременности, а последующее его снижение связано с ограничением опухолеподобного продвижения цитотрофобласта в эндо- и миометрий, после того как его роль в формировании маточно-плацентарного кровообращения реализована (ПАМГ действует как локальный материнский ограничитель инвазии трофобласта). Наши данные совпали с результатами исследования М.Н. Болтовской (2001), показавшей гестационную динамику ПАМГ, связанную с волнами инвазии цитотрофобласта.

При угрозе невынашивания различного генеза до 8 нед беременности показан выраженный дисбаланс: высокий уровень ТБГ при сниженной продукции ПАМГ. В сроки 8–16 нед обнаружен их явный дефицит, т.е. секреторная деятельность плаценты и децидуальной ткани эндометрия при осложнении (угрозе невынашивания беременности) заметно нарушалась (табл. 6-7).

Таблица 6-7

Показатели ТБГ и ПАМГ в крови женщин с физиологической и осложнённой беременностью до 16 нед гестации

Срок беременности	Физиологическая беременность (n=30)		Угроза прерывания беременности (n=35)	
	ТБГ, мкг/мл	ПАМГ, нг/мл	ТБГ, мкг/мл	ПАМГ, нг/мл
До 5 нед	0,16–4	160–800	0,84–1,2	76–176
5–6 нед	0,5–6	300–2500	1,2–12,8	44–1000
7–8 нед	2–8,2	400–2800	1,7–12	30–900
9–10 нед	5–18	400–2800	0,64–27,2	70–1350
11–12 нед	7–25	200–1500	1,7–23,9	80–340
13–14 нед	9–61	90–1500	2,1–23,2	32–380
15–16 нед	10–84	–	1,8–14	–

А.Д. Макария и соавт. (2000) показали, что при угрозе невынашивания инфекционного и аутоиммунного генеза концентрация ТБГ и ПАМГ в крови матери достоверно падает, что подтверждается нашими данными.

Снижение секреции ТБГ и ПАМГ при угрозе невынашивания, очевидно, свидетельствует о неполноценной первой волне инвазии трофобласта.

Прогностическая значимость определения активности лизосомальных ферментов

Несмотря на успехи медицинских технологий, частота невынашивания беременности в популяции остаётся стабильной на протяжении многих лет и составляет 15–20% всех желанных беременностей, а среди женщин после лечения различных форм бесплодия достигает 25–30% (Аншина М.Б. и др., 2000; Манухин И.Б. и др., 2002). В первые 12 нед беременности происходит 75–80% выкидышей. Тенденции к снижению частоты невынашивания нет



(Низова Н.Н. и др., 2002). По мнению патоморфологов, потери беременности в I триместре связаны со снижением активности цитотрофобласта. Так, недостаточность первой волны инвазии трофобласта приводит к ранним спонтанным абортam, неразвивающейся беременности и другим её осложнениям впоследствии. При развитии таких осложнений беременности, как гестоз, невынашивание, а также при беременности, протекающей на фоне экстрагенитальных заболеваний, необходимо учитывать фактор неполной гестационной перестройки маточно-плацентарных артерий. Очевидно, что **нарушение волн инвазии трофобласта связано со снижением его ферментативной активности**, однако, в силу ряда причин, этот важнейший потенциальный механизм плацентарной недостаточности остаётся неизученным. По мнению Л.М. Рзакулиевой (1991), продукты свободнорадикального окисления приводят к повышению проницаемости мембран и их деструкции, в том числе мембран лизосом.

Нами проведена оценка энзимного гомеостаза на основании исследования активности двух лизосомальных ферментов: N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (ACE) и β-D-глюкуронидазы (GLU) в плазме крови, а также в ткани хориона и плацентарного ложа матки (Ким А.Е., 2002; Оразмурадов А.А., 2003). В ходе морфологического исследования абортусов на сроке 6–12 нед при физиологически протекающей беременности в 25% случаев выявлен продуктивный эндометрит (Кадыров М.К., 1999; Оразмурадов А.А., 2003). Оценка активности лизосомальных энзимов показала (табл. 6–8), что в тканях хориона и плацентарного ложа матки при наличии продуктивного эндометрита общая активность ACE и GLU была выше, чем при отсутствии воспаления.

Таблица 6-8

Активность лизосомальных ферментов в хорионе и плацентарном ложе

Группы	n	ACE		GLU		КПЛМ**
		Хорион	Плацентарное ложе	Хорион	Плацентарное ложе	
Эндометрит	8	16,2±1,5	6,80±0,20	3,20±1,20*	2,40±0,16*	15%
Отсутствие эндометрита	24	13,2±1,2	6,2±0,18*	2,80±1,02	2,10±0,17*	20%
Всего	32	14,7±1,4	6,30±0,20	2,90±1,10	2,20±0,18	17,5%

* Достоверные различия по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

** КПЛМ — коэффициент проницаемости лизосомальных мембран.

Коэффициент проницаемости лизосомальных мембран в тканях хориона и плацентарного ложа составил у пациенток без эндометрита 20%, с наличием эндометрита коэффициент проницаемости имел тенденцию к снижению и составил 15%. Таким образом, при эндометрите достоверно увеличивалась протеолитическая активность как в хорионе, так и в плацентарном ложе матки. Определение активности лизосомальных ферментов у пациенток с угрожающим абортom показало, что активность обоих ферментов в плазме крови имела тенденцию к снижению по сравнению с физиологической беременностью. Активность GLU при угрожающем аборте уменьшалась практически в четыре раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и составила $0,0010 \pm 0,0001$ нмоль/мг. Активность АСЕ также снижалась, хотя и не имела достоверных различий с неосложнённой беременностью, что может быть диагностическим признаком недостаточности плацентарного ложа и ранней плаценты (хориона).

При неразвивающейся беременности отмечено снижение активности обоих лизосомальных ферментов, однако снижение АСЕ наиболее выражено, его активность достоверно ниже активности при физиологической беременности, угрожающем аборте. Активность GLU достоверно не отличалась по сравнению с контролем, однако также имела тенденцию к уменьшению.

Таким образом, **при уровне N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы в плазме крови 0,0142–0,0178 диагностируют начавшийся выкидыш, а при уровне 0,0092–0,0128 — замершую беременность (патент №2185631).**

При анализе разницы ферментативной активности хориона и ложа показано, что активность GLU при неразвивающейся беременности снижается в ложе (общая активность) в 2 раза по сравнению с хорионом. Общая активность АСЕ при неразвивающейся беременности несколько выше в ложе по сравнению с хорионом, а при нормальной беременности, наоборот, ферментативная активность по АСЕ выше в хорионе. Необходимо отметить, что и соотношение коэффициента проницаемости лизосомальных мембран в хорионе и ложе имело ряд различий по сравнению с неосложнённой беременностью. В то время как коэффициент проницаемости лизосомальных мембран по GLU при нормальной беременности в хорионе и ложе практически не отличался, при неразвивающейся беременности в ложе он оказался в 3 раза выше, чем в хорионе (35 и 14%). Наряду с практически неизменённым коэффициентом проницаемости по GLU в хорионе при неразвивающейся беременности, в ложе он возрос в 3 раза по



сравнению с неосложнённой беременностью. Коэффициент проницаемости лизосомальных мембран по АСЕ при неразвивающейся беременности был несколько выше в хорионе, чем в ложе. Таким образом, выявлена чёткая закономерность: чем ниже общая активность фермента, тем выше по нему коэффициент проницаемости, что, несомненно, отражает принцип реципрокности организма (Фролов В.А., 1990).

При неразвивающейся беременности выявлено достоверное снижение всех видов активности по обоим ферментам как в хорионе, так и в ложе. Считают, что снижение ферментативной активности хориона при осложнениях в ранние сроки беременности свидетельствует о деструктивных изменениях в хорионе и показывает степень нарушения кровообращения в нём (Tedde G., Kuyawa M., 1978). Возможно, низкая ферментативная активность хориона при невынашивании беременности в I триместре является первопричиной данного осложнения.

Мы предполагаем, что ферментативная недостаточность развивается с самого начала беременности. **Бластоциста не обладает тем потенциалом литической активности, который необходим ей для полноценной инвазии, что приводит, в свою очередь, к нарушению первой волны инвазии цитотрофобласта и развитию первичной плацентарной недостаточности.** Степень ферментативных нарушений, вероятно, определяет либо возможность сохранения данной беременности, либо её прерывание. Повышение проницаемости лизосомных мембран свидетельствует о повреждении клеток хориона и плацентарного ложа матки, которое, по-видимому, происходит при неразвивающейся беременности. С другой стороны, исследования И.И. Иванчук (1999) дают основание полагать, что **с увеличением лабильности мембран лизосом повышается апоптотическая активность**, т.е. рост коэффициента проницаемости лизосомальных мембран может свидетельствовать об усилении апоптоза клеток хориона и плацентарного ложа матки. К выводу о возможности усиления апоптоза при самопроизвольном прерывании беременности приходит в своём исследовании Н.Г. Нефёдова (1999), которая выявила в плазме крови снижение содержания марганца и марганец-зависимых ферментов, что приводило к нарушению энергетики клетки и индукции апоптоза.

С целью изучения возможных механизмов формирования акушерской патологии в I триместре беременности сотрудницей нашей

кафедры З.М. Соховой (2004) проведено исследование по определению основных клеточных маркёров апоптоза в децидуальной ткани и хорионе на основании изучения экспрессии рецептора семейства фактора некроза опухоли Fas-R (CD95) и количества аннексин-V-связывающих клеток. При физиологическом течении беременности уровень экспрессии Fas-R в децидуальной ткани в среднем составил $4,6 \pm 1,2\%$, в хорионе — $9,2 \pm 1,2\%$, уровень аннексин-V-связывающих клеток в хорионе $6,5 \pm 1,4\%$, в *decidua* — $4,6 \pm 1,2\%$. При физиологическом течении беременности коэффициент отношения Fas-R/аннексин-V-связывающих клеток равен $\sim 1,4$ в хорионе и ~ 1 в децидуальной ткани, т.е. сохраняется гомеостаз между рецепцией и элиминацией клеток с помощью Fas-индуцированного апоптоза.

При раннем самопроизвольном выкидыше экспрессия маркёра CD95 на клетках как хориона, так и децидуальной ткани приближается к физиологическим значениям, в то время как количество аннексин-V-связывающих клеток достоверно выше по сравнению с физиологическим течением беременности, что может свидетельствовать о повышении уровня апоптоза. Данное наблюдение согласуется с исследованиями зарубежных авторов об увеличении числа апоптотических клеток в децидуальной ткани при самопроизвольном выкидыше (Ding F. et al., 2002; Ortega V. et al., 2000), что может быть одним из механизмов самопроизвольного аборта. Отношение Fas-R/аннексин-V-связывающих клеток составило $\sim 0,8$ в хорионе и $\sim 0,5$ в децидуальной ткани. Уменьшение данного коэффициента показывает на увеличение числа апоптотических клеток.

Экспрессию CD95 при неразвивающейся беременности обнаруживают до 3 раз чаще как в хорионе, так и в децидуальной ткани по сравнению с физиологической беременностью, тогда как количество аннексин-V-связывающих клеток увеличивалось лишь в 1,5 раза. Отношение Fas-R/аннексин-V-связывающих клеток равно $\sim 2,2$ в хорионе и $\sim 2,3$ в децидуальной ткани, что говорит об иммунозависимой готовности материнского организма к отторжению тканей эмбриона, но уровень процессов апоптоза, происходящих в хорионе и децидуе, недостаточен для этого отторжения. Среди обследованных нами больных находились пациентки с фетальной задержкой от 2 до 5 нед. При исследовании у них экспрессии Fas-R было обнаружено (рис. 6-14), что с увеличением срока фетальной задержки уровень его экспрессии резко падал с 20,4% при сроке фетальной задержки в 2 нед до 3% при сроке фетальной задержки в 5 нед. В то же время у этих пациенток выявлена прямая корреляционная зависимость

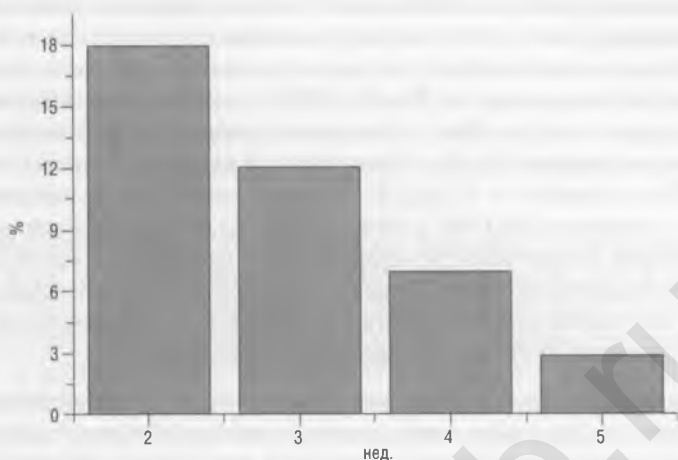


Рис. 6-14. Зависимость экспрессии Fas-R от срока задержки плода в матке.

между снижением экспрессии Fas-R и отслойкой ветвистого хориона с увеличением срока фетальной задержки.

Данное наблюдение подтверждает исследование о **жизнеспособности трофобласта после фетальной гибели**, о чём свидетельствует высокий уровень сывороточной концентрации ТБГ у больных с фетальной задержкой до 3 нед. При этом плазменное содержание ТБГ положительно коррелировало с активностью Т-супрессоров и отрицательно — с эффективностью спонтанной сократительной деятельности матки, что подтверждало биологическую способность белка пролонгировать иммунную толерантность материнского организма к неразвивающемуся плодному яйцу и тем самым ингибировать запуск иммунного механизма отторжения и изгнания неразвивающегося плодного яйца (Салов И.А., 1998).

Таким образом, запрограммированная клеточная гибель в тканях хориона и децидуальной ткани, определяемая количеством апоптотических клеток, при физиологически протекающей беременности прямо пропорциональна уровню экспрессии Fas-R — соотношение Fas-R/аннексин-V-связывающих клеток ~ 1 , т.е. существует гомеостаз между рецепцией и элиминацией клеток Fas-индуцированным апоптозом, тогда как при самопроизвольном выкидыше указанный показатель составляет $\sim 0,8$, т.е. происходит индукция апоптоза, а

при неразвивающейся беременности ~2,3, что говорит об ингибировании апоптоза.

С целью изучения возможной роли цитокинов в регуляции процессов апоптоза нами было также исследовано содержание ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови и слизистой оболочке цервикального канала (Сохова З.М., 2004).

При самопроизвольном выкидыше происходит резкое повышение уровня ИЛ-6 в цервикальном канале более чем в 10 раз по сравнению с физиологической беременностью. В то же время нами было установлено, что содержание ИЛ-6 в сыворотке крови также достоверно ($p < 0,05$) повышалось, хотя указанное повышение было значительно менее выраженным. По-видимому, повышение уровня ИЛ-6 происходит вследствие длительной персистенции инфекции у женщин с самопроизвольными абортами. Вместе с тем персистенция в цервикальном канале вирусов, микоплазм, уреоплазм не является прямым свидетельством реализации внутриутробного инфицирования.

При исследовании слизи и клеток цервикального канала обнаружена персистенция хламидий у 27% пациенток с самопроизвольным выкидышем, ВПГ II типа — у 18,2%; цитомегаловирус выявили у пациенток с неразвивающейся беременностью в 18,2% случаев, уреоплазму — в 27,3%, ассоциации хламидий с микоплазмами — в 27,3%. Несмотря на персистенцию хламидий и вирусов у больных с неразвивающейся беременностью, ни у одной женщины не отмечено повышение ИЛ-6 в отделяемом цервикального канала, что подтверждает гипотезу об отсутствии облигатного внутриутробного инфицирования при персистенции в цервикальном канале вирусов, микоплазм, уреоплазм.

Тем не менее при патоморфологическом исследовании у женщин с самопроизвольным выкидышем во всех случаях были отмечены признаки хронического воспалительного процесса: присутствовали очаги некроза в децидуальной ткани, ворсины хориона были инфильтрированы лейкоцитами и лимфоцитами. У всех этих больных без исключения ИЛ-6 более чем в 10 раз превышал физиологические значения в клетках слизистой оболочки цервикального канала, однако при этом не у всех пациенток была обнаружена персистенция вирусов, микоплазм, хламидий.

Несмотря на высокие уровни ИЛ-6, ФНО- α оставался в пределах физиологических значений как в сыворотке крови, так и в цервикальном канале (37 ± 9 и $86,6 \pm 12,5$, соответственно).



Напротив, при неразвивающейся беременности установлено резкое увеличение концентраций ФНО- α в сыворотке крови и цервикальном канале. Избыточная активация моноцитов и/или тканевых макрофагов с целью отторжения погибшего плодного яйца приводит к повышению уровня ФНО- α . Высокие концентрации ФНО- α способны стимулировать экспрессию Fas-R (CD95) (Aschkenazi S., Straszewski S. et al., 2002; Ho S. et al., 1999), что, в свою очередь, способствует апоптотическому пути элиминации клеток неразвивающегося плодного яйца. Значения ИЛ-6 у данной группы больных были в пределах физиологических значений и в сыворотке крови ($45 \pm 11,4$ пг/мл), и в цервикальном канале ($66,2 \pm 10,3$ пг/мл).

Провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-6) принимают участие в росте и дифференцировке клеток цитотрофобласта, инвазии их в стенку матки и её сосудистую сеть, способствуя имплантации плодного яйца в I триместре беременности и развитию маточно-плацентарного кровотока, что подтверждают наши исследования при физиологически протекающей беременности. При неосложнённом течении беременности сохраняется определённый уровень данных цитокинов в сыворотке крови и отделяемом цервикального канала, соответственно, ФНО- α — $46,2 \pm 4,7$ пг/мл и $60 \pm 10,2$ пг/мл, ИЛ-6 — $51,2 \pm 12$ пг/мл и $50 \pm 11,2$ пг/мл.

Гиперпродукция ИЛ-6 при самопроизвольных выкидышах свидетельствует о наличии воспалительных процессов в децидуальной ткани, что, по данным ряда авторов, приводит к нарастанию синтеза простагландинов, и соответственно — к сокращению гладкой мускулатуры матки и, как следствие, самопроизвольному выкидышу. В то же время повышенный уровень апоптоза при самопроизвольных выкидышах может быть обусловлен разрушением и изменением проницаемости мембран лизосом, выход ферментов из которых может индуцировать процессы нуклеазного «переваривания» хроматина ядра и его апоптотической деградациии на фоне инфекционного генеза (Ильинских Н.Н., Бочаров Е.Ф. и соавт., 1982).

Высокие уровни ИЛ-6 и ФНО- α обнаруживают как в цервикальном канале, так и в сыворотке крови, что подтверждает данные литературы о повышении сывороточных уровней провоспалительных цитокинов при значительных локальных нарушениях, вследствие чего происходит их проникновение в системную циркуляцию (Ярилин А.А., 1997; Белокриницкая Т.Е., 1999). При этом обнаружена выраженная положительная корреляционная связь между увеличением ФНО- α в

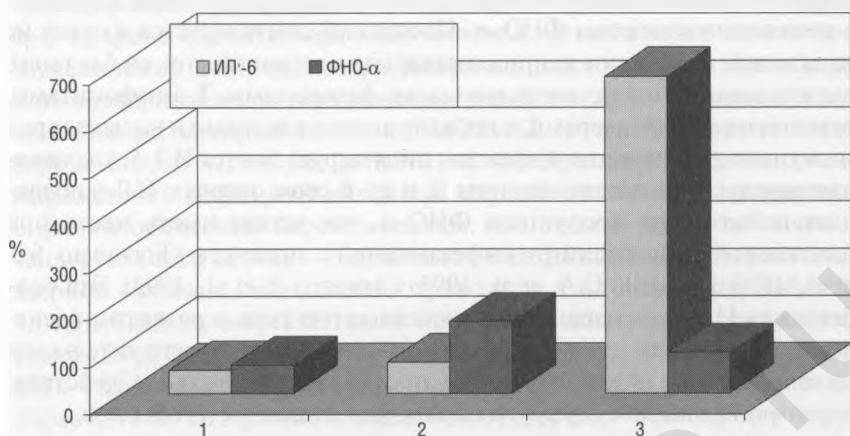


Рис. 6-15. Уровни ИЛ-6 и ФНО- α в цервикальном канале обследованных пациенток. * Статистически достоверные различия по сравнению с I группой ($p < 0,05$). ** Статистически достоверные различия по сравнению со II/III группой ($p < 0,05$).

сыворотке и повышением его концентраций в цервикальном канале ($r=0,78$). ФНО- α в сыворотке начинают определять при концентрациях его в отделяемом цервикального канала 95 мг/мл. Между показателями ИЛ-6 в сыворотке и цервикальном канале зависимости не выявлено.

Нами выявлена прямая зависимость между концентрацией ФНО- α в отделяемом цервикального канала, сроком задержки неразвивающегося плодного яйца и уровнем апоптоза, выраженного в предложенном нами соотношении Fas-R/аннексин-V-связывающие клетки. Данные подтверждают снижение отношения Fas-R/аннексин-V-связывающих клеток от $\sim 2,4/1,8$, соответственно, в децидуальной ткани и в цервикальном канале при концентрациях ФНО- α 220 пг/мл в цервикальном канале и 120 пг/мл в сыворотке крови в две недели задержки в полости матки, $\sim 1,8/1,2$ — при концентрациях 150 и 105 пг/мл в 4 нед фетальной задержки, $\sim 0,8/0,8$ — при концентрациях 95 и 80 пг/мл в 5 нед фетальной задержки.

Несмотря на высокие уровни ИЛ-6, ФНО- α оставался в пределах физиологических значений, как в сыворотке, так и в цервикальном канале: 37 ± 9 пг/мл и $86,6 \pm 12,5$ пг/мл соответственно. Видимо, это



связано с особенностями цитокинового каскада, который сопряжён с начальным синтезом ФНО- α . Последний синтезируется в ответ на низкие концентрации липополисахарида клеточной стенки бактерий активированными мононуклеарными фагоцитами, Т-лимфоцитами, естественными киллерами, а также тучными клетками и вызывает ряд иммуномодулирующих эффектов: индуцирует синтез ИЛ-6, увеличивает продукцию простагландина E_2 и др. В свою очередь, ИЛ-6 подавляет избыточную продукцию ФНО- α , что может иметь место при длительной персистенции инфекционного процесса (Fortunato S.J. et al., 1996; Dinarello C.A. et al., 1995; Chomarat P. et al., 1993). Эта особенность ИЛ-6 определяет его двойственную роль в развитии воспаления: являясь по своим эффектам типичным провоспалительным цитокином, он оказывает также противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов.

Более поздние наши исследования (Запертова Е.Ю., 2005) показали, что у всех пациенток, страдающих привычным невынашиванием беременности, обнаружено повышенное содержание провоспалительных цитокинов в крови и слизи цервикального канала. Наиболее высокие показатели в крови отмечались у женщин, последний выкидыш у которых произошёл не позднее одного месяца назад (ThI/ThII — 2,3), что в 1,3 раза превышает это значение у беременных (ThI/ThII — 1,9).

Состояние клеточных мембран при ранних осложнениях беременности

Проблема механизмов формирования плацентарной недостаточности на ранних этапах развития беременности остаётся весьма актуальной и трудной (Радзинский В.Е., Смалько П.Я., 1987, 1989, 2001; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 1999). В развитии плацентарной недостаточности существенную роль играют «поломки» в структурных элементах плаценты (Марачёв А.А., 1998). Известно, что мембранная патология связана с перекисным окислением липидов, что, несомненно, наблюдают при нарушении функций клеточных мембран плаценты. Для оценки молекулярных изменений биомембран нами изучен (Кокашвили Х.Б., 2002) **состав жирных кислот мембран эритроцитов и состояние перекисного окисления липидов при угрозе прерывания и замершей беременности.**

У женщин с угрозой прерывания беременности заметно нарушена обеспеченность организма пластическим материалом, развива-

ется дефицит арахидоновой и линолевой жирных кислот класса ω -6 на фоне значительного снижения жирных кислот класса ω -3 и увеличения доли эйкозатриеновой жирных кислоты. Резко снижен коэффициент эстерификации мембран эссенциальных жирных кислот, который составил $0,62 \pm 0,12$, а при физиологической беременности $1,25 \pm 0,06$ ($p < 0,001$). В мембранах обнаружен резко выраженный дефицит линолевой жирной кислоты по сравнению с физиологической беременностью. Об этом говорит включение «спасательного круга» — нарастания содержания эйкозатриеновой жирной кислоты, что должно приводить к их дефициту, избытку или дисбалансу в организме. В мембранах эритроцитов снижалось содержание общих липидов и фосфолипидов, особенно уменьшалось содержание структурных фосфолипидов с одновременным нарастанием содержания общего холестерина. Это хорошо отражает показатель соотношения общего холестерина и фосфолипидов, при физиологической беременности он составил $0,92 \pm 0,03$, при угрозе прерывания повышался до 1,15, а при потере плода — до 1,20. Соответственно, уменьшение количества структурных фосфолипидов в мембранах сопровождается накоплением в них холестерина с развитием холестериноза мембран. Вследствие этого повышается «жесткость» биомембран и значительно снижается их функциональная активность. Возможно, это способствует изменению программы апоптоза клеток хориона/ложа, а в последующем и плаценты, что может быть причиной гибели плода или неполноценного формирования плацентарного ложа матки с развитием угрозы прерывания беременности.

Осложнённое течение беременности сопровождается мембранно-клеточной патологией, степень выраженности которой может предопределять исход беременности. По всей видимости, неполноценность плацентарного ложа матки формируется на молекулярном уровне и одно из основных звеньев патологических изменений заключается в липидном бислое биомембран.

Значение определения иммунного статуса методом ELI-P-теста

Для оценки степени риска аномального развития плода был разработан метод ELI-P-теста (ELISA-detected Probability of Pathology in Pregnancy). С его помощью определяют сывороточное содержание естественных регуляторных аутоантител, взаимодействующих с ОБМ, белками S100, ACBP14/18 и MP65.



Изучение иммунного статуса методом ELI-P-теста у пациенток с неразвивающейся беременностью показало, что нормальные значения уровня эмбриотропных аутоантител в сыворотке крови не зарегистрированы ни у одной женщины, чаще встречались их умеренные отклонения. Более чем у половины (61,6%) пациенток диагностирована гипореактивность; гиперреактивность встречалась у 38,4% женщин.

Детальный анализ показал, что гипореактивность встречалась у женщин с неразвивающейся беременностью, которые имели гинекологические (воспалительные) заболевания в анамнезе, а гиперреактивность — у женщин с теми или иными гормональными нарушениями (заболеваниями щитовидной железы). Важно отметить, что прослеживалась корреляционная зависимость между гипореактивностью и воспалительными заболеваниями репродуктивной системы, а также между гиперреактивностью и гормональными нарушениями.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что выявленные с помощью ELI-P-теста отклонения в содержании эмбриотропных антител в сторону гипореактивности достоверно свидетельствуют о воспалительном генезе формирования неразвивающейся беременности, гиперреактивности — о гормональных причинах замершей беременности.

Нами (Хахва Н.Т., 2003) была предпринята попытка оценить эффективность ELI-P-теста в прогнозировании развития гестоза. При определении иммунореактивности пациенток со сроком беременности до 14 нед получены следующие результаты. При отсутствии у пациентки соматических заболеваний, нормореактивности иммунной системы по показателям эмбриотропных аутоантител и гомозиготности по аллелю PLA1 риск возникновения гестоза крайне низкий. Данной категории женщин показана диспансеризация в соответствии с разработанными стандартами.

При отсутствии сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у женщин с развившимся гестозом было обнаружено снижение показателей ELI-P-теста (гипореактивность). Данные генетического исследования не коррелировали с показателями иммунного статуса по методу ELI-P-теста и частотой возникновения гестоза.

В ходе анализа данных женщин с отягощённым соматическим статусом можно сделать вывод, что во всех случаях зафиксировано повышение реактивности иммунной системы (гиперреактив-

ность). Однако при сопоставлении с данными генетического анализа взаимосвязь прослеживается только в случае комплексного сочетания гиперреактивности по ELI-P-тесту и наличие аллеля PLA2. Полученные данные позволили нам установить иммунную зависимость и генетическую детерминированность возникновения гестоза.

Диагностика антифосфолипидного синдрома

АФС впервые описан в 1975 г. как сочетание случаев привычного невынашивания и циркуляции волчаночного антигена. С тех пор АФС занял определённое место среди причин привычного невынашивания. Термин «антифосфолипидный синдром» ввёл в 1987 г. E.N. Narris. В 1990-х гг. появились сообщения о роли белков-кофакторов ($\beta 2$ -гликопротеин 1 и др.), связывающихся с фосфолипидами — универсальными компонентами клеточных мембран и митохондрий, образующих комплексы с выраженной антигенной активностью. В связи с этим стали говорить о правомочности терминов «антифосфолипиднопротеиновый» и «антифосфолипидно-кофакторный» синдромы.

АФС рассматривают как приобретённый аутоиммунный процесс, в основе которого лежит образование в организме в высоком титре аутоантител, взаимодействующих с отрицательно заряженными мембранными фосфолипидами и связанными с ними гликопротеинами. Выделяют две формы заболевания: первичный АФС и вторичный АФС. Вторичный АФС связан с аутоиммунными заболеваниями, опухолями, инфекциями, приёмом некоторых лекарственных средств и др. Первичный АФС диагностируют в отсутствие сопутствующей патологии. Первичный АФС встречается в соотношении 4:1, в 2–5 раз чаще в женской популяции.

Беременность нередко служит пусковым моментом развития АФС. АФС приводит к невынашиванию беременности в 10–40%, а среди пациенток с системной красной волчанкой — в 25–87% случаев (Гениевская М.Г., Макацария А.Д., 2000). По данным многих исследований, антитела к фосфолипидам ведут к прерыванию беременности на сроках более 10 нед гестации. Сенсибилизация к фосфосерину и фосфохолину, играющим роль «клея» при процессах имплантации, нарушает ранние процессы развития беременности.



АФС — одно из наиболее частых тромбофилических нарушений, ведущих к привычной потере беременности. По данным R.L. Visk и соавт. (1997), у 50–60% пациенток с привычным невынашиванием диагностируют тот или иной дефект системы гемостаза, в том числе дефицит XIII и XII факторов, протеинов C и S, плазминогена, активаторов плазминогена, дисфибриногемиию.

В основе патогенеза АФС лежит развитие хронического ДВС-синдрома. Ещё в начале 60-х годов в процессе клинических наблюдений за больными, в сыворотке которых обнаруживали волчаночный антикоагулянт, E.W. Bowie et al. обратили внимание на парадоксальный факт: присутствие волчаночного антикоагулянта ассоциируется не с кровоточивостью, как можно было ожидать с учётом способности антител *in vitro* удлинять время свёртывания крови, а с развитием тромботических осложнений.

Механизм прерывания беременности заключается в неадекватном образовании фибрина, геморрагий в области nidации и нарушении процессов имплантации при дефектах свёртывания крови либо децидуальной и плацентарной несостоятельности вследствие тромботических изменений (Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003). Такие наблюдения связывают воедино две важные системы организма женщины — иммунную и систему свёртывания крови, участвующие в регуляции нормально протекающей беременности.

В настоящее время общепризнано, что антитела к фосфолипидам представляют собой гетерогенную группу антител, различающихся по иммунохимической специфичности. Результаты недавно проведённых исследований свидетельствуют о возможных перекрёстных реакциях антител к фосфолипидам с другими аутоантителами, в частности с ДНК, Fc-фрагментом IgG, мембраной тромбоцитов, эндотелием сосудов, эритроцитов. Как и естественные регуляторные аутоантитела, определяемые с помощью ELI-P-теста, антитела к фосфолипидам образуются под влиянием эндогенных стимулов и влияют на эндотелиальный гемостаз, подавляя эндотелиальный синтез наиболее мощного естественного ингибитора агрегации тромбоцитов и вазодилататора простаглицлина, что ведёт к гиперактивности тромбоцитов. Другое проявление АФС — снижение активности антитромбина III (важнейшего естественного антикоагулянта).

К настоящему времени круг патологических состояний, обусловленных циркуляцией антифосфолипидных антител, значительно расширен. К ним относят (Гениевская М.Г., Макацария А.Д., 2000):

- осложнения при приёме комбинированных оральных контрацептивов (КОК);
- хронические и острые бактериальные, вирусные и паразитарные инфекции;
- рецидивирующие тромбозы при беременности и в анамнезе;
- досрочное завершение беременности;
- плацентарную недостаточность и ЗРП;
- преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты;
- HELLP-синдром;
- гестационную гипертензию;
- тромбоцитопению;
- гестозы с ранним началом и тяжёлым течением;
- инсулинзависимый сахарный диабет;
- неудачные попытки искусственного оплодотворения и переноса эмбриона.

D.W. Branch, R.M. Silver (1996) выделяют следующие критерии диагностики АФС у женщин с уровнем циркулирующих антител к кардиолипину более 20 ФЛ ед. и/или с антителами волчаночного типа:

- один самопроизвольный выкидыш или более при сроке 10 нед и более;
- неонатальная смерть новорождённого как осложнение досрочного завершения беременности вследствие тяжёлого гестоза и/или плацентарной недостаточности;
- три самопроизвольных выкидыша или более в ранние сроки при исключении анатомических, генетических и гормональных причин невынашивания.

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активатора плазминогена типа 1, тканевого фактора и снижение уровня активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типа, снижение металлопротеиназ матрикса, что предотвращает образование геморагий при инвазии трофобласта. Эмбрион синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Дозированное разрушение матрикса происходит с помощью ферментов, секретлируемых эмбрионом, и контролируется интегринами, в том числе GPIIb. Клетки эндометрия не фагоцитируются и не разрушаются, они как бы отодвигаются посредством контактного ингибирования, а освободившееся место занимает эмбрион. В свою очередь, антитела к фосфолипидам усиливают протромботи-

ческие механизмы и десинхронизируют процессы фибринообразования и фибринолиза, что может вести к дефектам имплантации.

Поскольку антитела к фосфолипидам могут быть инфекционного и аутоиммунного генеза, на **Всемирном конгрессе гемостазиологов в 2000 г. были разработаны клинические и лабораторные критерии для классификации АФС (Wilson W.A., 2001).** Клинические критерии включают:

- наличие в анамнезе сосудистых тромбозов;
- три и более спонтанных выкидыша до 10 нед при исключении анатомических, генетических и гормональных причин невынашивания;
- одну и более смерть морфологически нормального плода более 10 нед беременности.
- одни и более преждевременные роды до 34 нед вследствие тяжёлого гестоза и/или тяжёлой плацентарной недостаточности.

Лабораторные критерии включают:

- антикардиолипиновые антитела среднего и высокого титра при исследовании стандартным иммуноферментным методом для β_2 -гликопротеин-1 зависимых антител с интервалом 6 нед;
- волчаночный антикоагулянт, обнаруживаемый в плазме 2 раза подряд и более с интервалом в 6 нед.

Для подтверждения диагноза АФС необходимы и клинические проявления, и убедительные доказательства наличия антител к фосфолипидам либо иммуноферментным методом, либо коагуляционными тестами. **Диагноз АФС правомочен только при сочетании лабораторных признаков циркуляции антител к фосфолипидам и одного или более клинических проявлений.**

Все остальные тесты также могут быть использованы. Однако в связи с отсутствием стандартизации анализировать результаты в сравнительном аспекте невозможно (Сидельникова В.М., Соснина В.В., 2002). В некоторых случаях пациентки с типичными проявлениями АФС могут быть серонегативны по антикардиолипиновым антителам, волчаночному антикоагулянту или обоим тестам, даже при наличии тромботических осложнений. Диагноз АФС в этих случаях сомнителен (Asherson R.A., 2008). В.В. Шелковникова (2008) отмечает, что при сомнительных формах АФС, отсутствии циркуляции волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител

достоверно чаще обнаруживают антитела к белкам-кофакторам: к β_2 -гликопротеину I у 45,2% пациенток, протромбину — у 40,5%, нарушения в системе протеина C — у 52%.

В.М. Сидельникова и В.В. Соснина (2002) предлагают следующие алгоритмы ведения пациенток с АФС.

• До беременности:

- нормализация гемостазиологических параметров;
- нормализация параметров иммунограммы (противовирусная иммуномодулирующая терапия, в связи с тем что большинство пациенток с АФС — вирусоносители ВПГ, вирусов Коксаки А и В, цитомегаловируса, энтеровирусов).

• Во время беременности:

- приём глюкокортикоидов 5–10 мг со II фазы фертильного цикла, подбор дозы с учётом активности волчаночного антигена;
- контроль гемостазиограммы каждые 2 нед первые 12 нед беременности, каждые 3–4 нед в течение всей беременности;
- индивидуальный подбор антиагрегантов, антикоагулянтов, при необходимости проведение плазмафереза;
- иммуноглобулинотерапия в 7–8 нед, в 24 нед, перед родами (*прим. авторов* — не подтверждено контролируемыми исследованиями);
- оценка состояния фетоплацентарного комплекса (УЗИ, КТГ, доплерометрия);
- профилактика плацентарной недостаточности;
- гемостазиологический контроль после родов на 3–5-й день (опасность тромбозов), индивидуальный подбор антиагрегантов, антикоагулянтов, постепенная отмена глюкокортикоидов.

Т.А. Кривенцова (2007) для оптимизации тактики ведения женщин с невынашиванием беременности и АФС предлагает **в предгравидарную подготовку включать трёхкратное введение аллогенных лейкоцитов**. Первое введение лейкоцитарной взвеси необходимо назначать в середине менструального цикла, последующие две иммунизации — с интервалом в 1 нед. При наступлении беременности первое введение лейкоцитарной взвеси следует проводить за 1–2 нед до срока отмечавшихся ранее выкидышей, а последующее введение рекомендуют повторить через 4–6 нед с учётом клинико-лабораторных показателей.

Антитела к фосфолипидам — иммуноглобулины класса IgG. Они проникают через плацентарный барьер, оказывают на плод тот же



эффект, что и на организм матери, т.е. вызывают тромбофилические осложнения. При назначении монотерапии гепарином или фраксипарином защищают от тромбофилии мать, а не плод, так как эти препараты через плаценту не проникают.

В качестве альтернативы глюкокортикоидам предлагают плазмаферез или большие дозы иммуноглобулина (от 10 до 20 г на каждые 4 нед беременности).

В связи со сложными аутоиммунными механизмами патогенеза АФС только комплексная и адекватная диагностика обеспечивает возможность всех необходимых профилактических мероприятий начиная с фертильного периода и назначения патогенетически обоснованной терапии во время беременности и послеродовом периоде. Такую тактику следует считать предпочтительной при ведении беременности у пациенток с сомнительной формой АФС (Шелковникова В.В., 2008).

Резюме

В ранние сроки беременности к методам исследования, позволяющим прогнозировать и диагностировать различные осложнения, относят ультразвуковую доплерографию, определение активности лизосомальных ферментов ACE и GLU, оценку состояния клеточных мембран эритроцитов, иммунореактивности, а также определение эндометриального белка ПАМГ и плацентарного белка ТБГ.

В ранние сроки гестации к признакам недостаточности эмбриофетальной системы относят:

- нарушения латерализации кровотока (повышение ИП в маточной артерии на стороне плацентации);
- гематомы;
- хориониты;
- лизосомальную энзимопатию (снижение лизосомальной активности в сыворотке крови при угрозе прерывания и неразвивающейся беременности);
- нарушения структурно-функционального состояния биомембран, определяемые по изменению соотношения общих липидов к фосфолипидам в мембранах эритроцитов;
- диспротеинемия — снижение ТБГ и повышение ПАМГ (индикатор плацентарной недостаточности и прогностический признак ЗРП);
- нарушения реактивности иммунной системы, определяемой по уровню эмбриотропных аутоантител (гипо- и гиперреактивность).

Литература

1. *Болтовская М.Н.* Роль эндометриальных белков и клеток-продуцентов в репродукции человека: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. — М., 2001. — 41 с.
2. *Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А.* Цитокины в системе мать–плод при синдроме задержки развития плода // *Акушерство и гинекология.* — 1999. — №5. — С. 15–17.
3. *Брянцев М.Д., Охалкин М.Б., Слепцов А.Р.* Значение измерения диаметра желточного мешка в прогнозе неразвивающейся беременности // *Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы».* — М., 2002. — С. 322–324.
4. *Гениевская М.Г., Макацария А.Д.* Антитела к фосфолипидам и невынашивание // *Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов.* — 2000. — №1. — С. 44–49.
5. *Димитрова В.И.* Оздоровление женщин после неразвивающейся беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 22 с.
6. *Демидов Б.С.* Клиническое значение доплерометрии в диагностике и прогнозировании плацентарной недостаточности во втором и третьем триместрах беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 18 с.
7. *Духина Т.А.* Ультразвуковая доплерометрия в динамике первого триместра беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 24 с.
8. *Заякин В.В.* Плацентарное ложе матки при неразвивающейся беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
9. *Иванчук И.И.* Роль апоптической гибели лейкоцитов периферической крови в процессах мутагенеза и канцерогенеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 1999. — 21 с.
10. *Ильинских Н.Н., Бочаров Е.Ф., Ильинских И.Н.* Инфекционный мутагенез. — Новосибирск: Наука, 2007. — 168 с.
11. *Ким А.* Лизосомальная активность экстраэмбриональных образований при нормальной и осложнённой беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 23 с.
12. *Кокашвили Х.Б.* Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности в ранние сроки беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 26 с.
13. *Кривенцова Т.А.* Обоснование использования иммуноцитотерапии в период предгравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности ранних сроков и антифосфолипидным синдромом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2007. — 22 с.
14. *Кривоносова Н.В.* Комплексная клиничко-эхографическая оценка эмбриона и экстраэмбриональных структур при невынашивании беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Краснодар, 2006. — 22 с.
15. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О.* Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М.: Изд-во «Руссо», 2001. — 703 с.
16. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Гениевская М.Г.* Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. — М.: Изд-во «Руссо», 2000. — 343 с.



17. *Нефёдова Н.Г.* Изменение концентрации биометаллов в плазме крови в патогенезе невынашивания беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1999. — 16 с.
18. *Оразмурадов А.А., Радзинский В.Е., Фролов В.А. и др.* Способ диагностики осложнённой беременности // Патент на изобретение № 2185631 от 20.07.2002.
19. *Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Духина Т.А. и др.* Способ диагностики хорионита // Патент на изобретение № 2206269 от 20.06.2003.
20. *Савельева Г.М., Панина О.Б., Сичинава Л.Г. и др.* Прогнозирование некоторых осложнений беременности в I триместре беременности // Проблемы беременности. — 2000. — №1. — С. 17–21.
21. *Савельева Г.М., Сичинава Л.Г., Панина О.Б. и др.* Современные подходы к оценке развития плодного яйца в I триместре беременности // Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». — М., 2002. — С. 7–15.
22. *Салов И.А.* Неразвивающаяся беременность (патогенез, клиника, диагностика и лечение). Дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1998. — 346 с.
23. *Сидельникова В.М., Соснина В.В.* Привычная потеря беременности в I триместре. Тактика ведения // Журнал акушерства и женских болезней — 2002. — Выпуск 2. — Т. LI. — С. 23–27.
24. *Фролов В.А., Шкурманте Б.К.* Защитный лизосомальный саморегуляторный механизм и его нарушение при дифтерийной интоксикации // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1990. — №5. — С. 34–36.
25. *Хахва Н.Т.* Прогнозирование возникновения гестоза и задержки развития плода в ранние сроки беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003.
26. *Шелковникова В.В.* Тактика ведения беременности при сомнительных формах антифосфолипидного синдрома: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 24 с.
27. *Ярилин А.А.* Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме // Патол. физиол. и экспер. терапия. — 1998. — №2. — С. 38–48.
28. *Aschkenazi S., Straszewski S., Verwer K.M. et al.* Differential regulation and function of the Fas/Fas ligand system in human trophoblast cells // Biol. Reprod. — 2002. — Vol. 66. — №6. — P. 1853–1861.
29. *Asherson R.A.* The primary, secondary, catastrophic, and seronegative variants of the antiphospholipid syndrome: a personal history long in the making // Semin. Thromb. Hemost. — 2008. — Vol. 34. — №3. — P. 227–235.
30. *Dinareello C.A.* The biological properties of interleukin-1 // Eur. Cytokine. Netw. — 1994. — Vol. 5. — №6. — P. 517–531.
31. *Ding F., Fu G.Q., Xing F.Q. et al.* Effect of abnormal apoptosis in human decidual tissue during early gestation on pregnancy // Di. Yi. Jun. Yi. Da. Xue. Xue. Bao. — 2002. — Vol. 22. — №2. — P. 145–147.
32. *Ho S., Winkler-Lowen B., Morrish D.W. et al.* The role of Bcl-2 expression in EGF inhibition of TNF-alpha/IFN-gamma-induced villous trophoblast apoptosis // Placenta. — 1999. — Vol. 20 (5–6). — P. 423–430.

33. *Kurjak A., Kupesic S., Hafner T. et al.* Intervillous blood flow in patients with missed abortion // *Croat. Med. J.* — 1998. — Vol. 39. — №1. — P. 41–44.
34. *Ortega V.F., Vergara A.M., Guerrero H.C. et al.* Apoptosis in trophoblast of patients with recurrent spontaneous abortion of unidentified cause // *Ginecol. Obstet. Mex.* — 2000. — Vol. 68. — P. 122–131.
35. *Tedde G., Kuyawa M.* Morphometric study of the syncytiotrophoblast of the normal human placenta from the early stages of the pregnancy to the term // *J. Submicrosc. Cytol.* — 1978. — Vol. 19. — №1. — P. 65–70.
36. *Wilson W.A.* Antiphospholipid Syndrome // *Discase Clinics of North America.* — 2001. — Vol. 27. — №3.

akusher-lib.ru

ГЛАВА VII

ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

В условиях неблагоприятной демографической ситуации, сложившейся в настоящее время во многих странах мира, в том числе и в России, рождение здорового ребёнка становится одной из актуальных проблем. Причины связаны, с одной стороны, с высокими показателями абортот, а с другой — с низким индексом здоровья женщин — будущих матерей.

Очевидно, положительные сдвиги в сторону улучшения здоровья нации, и, в частности, женщин, наметятся не скоро. За последние 5 лет, по данным МЗ РФ (2002), общая заболеваемость детей до 14 лет увеличилась на 21,6%, а подростков — на 24,1%. 65–70% девочек-подростков страдают различными хроническими соматическими заболеваниями, а у 112% девочек выявлены заболевания репродуктивной системы (Уварова Е.В., 2003; Цатурян С.Я., 2003).

В связи с непростыми современными экологическими и социально-экономическими условиями ухудшилось репродуктивное здоровье молодых женщин в РФ по сравнению с их матерями. Дочери достоверно чаще страдают эндокринными заболеваниями, дисфункцией яичников, бесплодием, воспалительными заболеваниями нижних отделов полового тракта. Соматическая и гинекологическая заболеваемость среди дочерей выше, что ограничивает потенциальные фертильные возможности и не способствует рождению здорового поколения. Распространённость гинекологических заболеваний среди девочек составляет в среднем в России 12–15% (Коколина В.Ф., Митин М.Ю., 2005).

Эти сухие цифры становятся ещё более тревожными, если принять во внимание, что **число девочек и подростков (до 15 лет) в популяции женщин снижается**, а ведь именно они представляют собой когорту потенциальных матерей. В 1991 г. в московском мегаполисе на их долю приходилось 16,6% от всей женской популяции, а в 2002 г. — только 12,6% (Радзинский В.Е., Семятов С.Д., 2005). Число подростков в целом в популяции снизилось с 26% в 1997 г. до 17,2% в 2008 г. По данным профилактических осмотров девочек от 1 года до 15 лет, проведённых в 2003–2004 гг., те или иные нарушения в состоянии репродуктивной системы обнаружены у 29,1% обследуемых

(Ушакова Г.А. и соавт., 2006). Таким образом, в первые десятилетия XXI века в активную фазу репродукции вступает популяция женщин, имеющих проблемы с репродуктивным здоровьем.

В настоящее время искусственный аборт — единственный бесплатным методом регулирования рождаемости, предусмотренный системой обязательного медицинского страхования в РФ. В связи с этим понятна тенденция к увеличению бесплодных браков и осложнённому течению беременности вследствие неполноценной инвазии бластоцисты в морфологически неполноценный эндометрий (Радзинский В.Е., Семятов С.Д., 2006). Через 6 мес после начала половой жизни 28–46% молодых женщин прерывают беременность методом хирургического аборта (Хамошина М.Б., 2005). Осложнения после абортов и неправильная тактика их лечения приводят к значительным демографическим и социальным последствиям (Серов В.Н., 2006).

Практически все существовавшие до беременности экстрагенитальные заболевания, в первую очередь сосудистые, приводят к системным изменениям гемодинамики, микроциркуляции, в том числе и в матке. Как результат развивается ангиопатия матки, в условиях которой наступает и развивается беременность. Большой ряд заболеваний женского организма, возникших ещё в пубертатном периоде, приводят к нарушениям метаболизма. Вследствие ожирения различного генеза, болезней печени, поджелудочной железы и ЖКТ возникают каскадные взаимосвязанные и взаимообусловленные изменения в обмене белков, липидов, углеводов и электролитов. Это приводит к существенному ухудшению начальных трофических процессов в матке, прежде всего, при формировании плацентарного ложа и плаценты. Особое значение среди экстрагенитальных заболеваний следует придавать гипертонической болезни, хроническому пиелонефриту и анемии (доминируют в структуре экстрагенитальной патологии).

Хронический пиелонефрит приводит к формированию очага воспаления в организме женщины, «истощающего» её иммунную и специфическую резистентность, и выраженным микроциркуляторным изменениям во всем организме (Никольская И.Г., 1999).

Развившаяся до беременности анемия как универсальное циркуляторное заболевание приводит к таким же универсальным, не всегда учитываемым в практической деятельности изменениям в системах организма: сосудистой, иммунной (!), эндокринной и др. Показано,



что реализация инфекций в перинатальном периоде у детей анемизированных матерей выше, чем у детей, рождённых женщинами, страдающими пиелонефритом.

Резкое снижение индекса здоровья будущих матерей способствует увеличению акушерских осложнений. Более чем в 3 раза выросло количество гестозов, в 1,8 раза — число кровотечений, связанных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, более чем в 2 раза — показатель аномалий родовой деятельности.

Неблагоприятную ситуацию усугубляет **хронический эндометрит**, в условиях которого происходят оплодотворение, эмбриогенез и развитие беременности не менее чем у каждой четвёртой женщины (Кадыров М.К., 1999) (см. главу I). Вероятно, последнее обстоятельство обусловлено тем, что до настоящего времени в условиях демографического кризиса, несмотря на существование современных методов контрацепции, аборт остаётся популярным способом регулирования рождаемости в различных возрастных группах. Один из патогенетических механизмов ранних репродуктивных потерь — снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии (Овчинникова В.В., 2006).

Среди матерей 15–19 лет коэффициент рождаемости составляет 14–15%. В то же время, по данным МЗ РФ (2001), **аборты у первобеременных девочек до 14 лет составили 92,5%, а у подростков 15–19 лет — 55,5% от общего числа беременностей.** На долю подростковых абортов в различные годы приходится 9–11%. Нами (Чередниченко Т.С., 2002) показано, что прерывание первой беременности путём искусственного аборта увеличивает риск угрозы прерывания в 2 раза и более, риск развития хронической плацентарной недостаточности — в 3,7 раза.

Беременные с самопроизвольным прерыванием первой беременности в анамнезе или со спорадическими выкидышами после предшествующих искусственных абортов **составляют группу высокого риска по развитию осложнений в течение последующей беременности.** И.Р. Сыртланов (2007) показал, что у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе хроническая плацентарная недостаточность возникает в 70% случаев, угроза прерывания беременности — в 83%, а частота оперативных вмешательств в родах достигает 50%. Ещё более тесная связь указанных состояний показана нами среди женщин с повторными репродуктивными потерями (Базовая М.Ю., 2003). Н.И. Дуглас (2004) показала, что риск потери второй бере-

менности у пациенток с самопроизвольным прерыванием первой беременности составляет 11,9%, а вероятность развития повторной замершей беременности — 5,8%. Репродуктивные потери в анамнезе приводят к повышению риска осложнённого течения последующей беременности. В случае прерывания первой беременности путём искусственного аборта или в результате неразвивающейся беременности последующая гестация достоверно чаще (в 2 раза и более) осложняется угрозой её прерывания на протяжении всех триместров. После самопроизвольного выкидыша первой беременности частота угрозы прерывания последующей гестации в I триместре возрастает в 7,2 раза.

В свете широкого распространения табакокурения, принявшего масштабы эпидемии, проблема рождения полноценного здорового ребёнка становится ещё более актуальной. Проведённые нами исследования (Борисенко Л.В., 2003) показали, что **наиболее подвержены табакокурению были беременные от 16 до 24 лет — 41,4%**, в этой же возрастной группе три из четырёх курят или бросили курить с наступлением беременности. Очевидно, что россиянки отказ от курения не включают в план подготовки к беременности. Сравнительный анализ особенностей течения беременности и родов у курящих женщин и бросивших курить с наступлением гестации показал не только отсутствие каких-либо положительных тенденций, связанных с отказом от табака, а напротив, даже ухудшение ряда параметров. **Интересный факт, что несмотря на отказ от курения с наступлением гестации суб- и декомпенсированное состояние фетоплацентарного комплекса диагностировано в 50% наблюдений, а у курящих — в 40%**; перинатальные осложнения у бросивших курить были максимальными (30%). Исследования S.S. Silva et al. (2005) показали, что у курящих беременных наблюдают снижение уровня β -каротина и токоферолов в крови (проявления оксидативного стресса).

Следует рассматривать как постулат, что если женщина хочет иметь здоровое потомство, то она должна быть готова к плановому отказу от курения **не менее чем за 6–12 мес до планируемой беременности**, а отказ от этой вредной привычки с наступлением гестации — всего лишь самообман.

Рекомендованы дополнительные исследования с целью определения **состояния биоценоза влагалища**. Проводят определение степени чистоты влагалищного содержимого как наиболее интегрального показателя взаимоотношений инфекта(ов) с организмом хозяина для



определения воспалительного процесса. Поиск инфектов осуществляют с помощью не менее двух методов: ПЦР (**предпочтительнее количественная**) с определением соотношения колоний потенциального инфекта и лактобактерий в сочетании с серологическим определением антител к возможным возбудителям. Вирусологическое исследование аутопсийного материала будет способствовать объективизации структуры причин репродуктивных потерь и повышению эффективности предгравидарной подготовки таких больных. Вирусно-бактериальная инфекция обуславливает 61,3% ранних и 51,4% поздних самопроизвольных выкидышей, 74% случаев перинатальной смертности (Владимирова Н.Ю., 2007). Соответствующие данные особенно важно учитывать на этапах предгравидарной подготовки женщин с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом.

Одна из причин затяжного течения воспалительного процесса матки и её придатков — несостоятельность защитных систем организма. К её признакам относят изменения клеточного и гуморального иммунитета, снижение показателей неспецифической резистентности, сенсбилизация организма и развитие аутоиммунного процесса. Важным патогенетическим звеном в развитии хронического воспаления матки и придатков у женщин репродуктивного возраста являются нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции. У больных хроническим эндометритом и аднекситом отмечают повышение коагуляционного потенциала и снижение фибринолитической активности крови с развитием хронической формы ДВС-синдрома. Все эти процессы приводят к гипоксии тканей, замедлению регенерации и хронизации заболевания.

Прежде чем перейти к ответам (вернее, попыткам ответить) на вопрос о возможностях предгравидарной подготовки, нам хотелось бы напомнить читателю один из законов Мерфи: «Сложные проблемы всегда имеют простые, лёгкие для понимания неправильные решения». Цитата, на наш взгляд, уместна в данной ситуации со следующих позиций. Во-первых, необходимо переосмысление подходов к наступлению беременности: следует вести пропаганду здорового образа жизни, планирования беременности (зачастую беременность для женщины является неожиданной, что весьма точно отражено термином «залетела»), во-вторых, присутствует некая недооценённость предгравидарного этапа как периода коррекции и/или лечения нарушений, в том числе и микробиоценоза (см. главу V). И если в предыдущих главах внимание уделялось коррекции микробиоценоза

в I триместре беременности, то здесь мы хотели бы остановиться на возможностях коррекции генитального биотопа в предгравидарный период.

К основным постулатам, на которых строится терапия, относят:

- восстановление микробиоценоза (дефицит гликогена — отсутствие питательной среды для лактобактерий);
- восстановление двухфазного менструального цикла.

При планировании беременности у женщин с привычным невынашиванием необходимо диагностировать персистирующие инфекционно-воспалительные заболевания (эндометрит). При их обнаружении следует проводить специфическую противовоспалительную терапию и лечение, направленное на повышение функций иммунной системы. Одним из хорошо изученных иммуномодулирующих препаратов является «Виферон», содержащий, помимо интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2, антиоксидантный комплекс. Антиоксиданты обладают противовоспалительной активностью и усиливают противовирусный потенциал интерферона. Интерфероны — эндогенные медиаторы межклеточного взаимодействия, способные удерживать уровень цитокинов в пределах их физиологических колебаний.

Для лечения персистирующих инфекционно-воспалительных заболеваний также широко применяют ферментативные препараты и физиотерапевтические процедуры, в том числе и плазмаферез (Очан А.С., 2003); параллельно с этим проводится лечение сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний и нарушений (НЛФ).



Рис. 7-1. Лечение бактериального вагиноза.



Рис. 7-2. Лечение вагинитов.

Кроме того, во II фазу менструального цикла необходимо применение дидрогестерона («Дюфастона»); при наступлении беременности «Дюфастон» назначают до 16–20 нед гестации, принимая во внимание его ингибирующее влияние на опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения плода (Сидельникова В.М., 2002; Запертова Е.Ю., 2005; см. главу I, с. 33).

Молекулярная структура дидрогестерона почти идентична структуре эндогенного прогестерона; в то же время дополнительная двойная связь в молекуле обеспечивает его уникальные свойства — высокую биодоступность при пероральном приёме, селективность в отношении прогестероновых рецепторов и эффективность в минимальной дозировке. Дидрогестерон является оптимальным гестагеном для поддержания беременности, так как, помимо гестагенного эффекта, оказывает иммуномодулирующее влияние на эндометрий и систему «мать—плод».

Лечение хронического эндометрита и хронического сальпингоофорита на этапах предгравидарной подготовки сводится к следующим принципам.

- Строгая обоснованность антибактериальной терапии (в хронической стадии заболеваний антибиотики не назначать!).
- Комплексная противовоспалительная терапия, направленная на повышение иммунореактивности организма, с помощью как «агрессивной» иммунотерапии («Пирогенал», гоновакцина), так и иммуномодуляторов (например, «Виферона» в ректальных суппозиториях).
- Назначение антибиотиков с учётом микробного возбудителя и его антибиотикорезистентности при обострении хронического процесса.



Рис. 7-3. Лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза на этапах предгравидарной подготовки.

- Гормональная терапия с учётом формы эндокринных расстройств. При недостаточности второй фазы менструального цикла (НЛФ-синдром) следует назначать дидрогестерон («Дюфастон») по 20 мг/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла.
- Широкое применение физиотерапии: плазмаферез, лазерное или УФО крови, магнитотерапия, электрофорез с цинком, бальнеолечение (сероводородные, йодобромные, радоновые ванны, пелоиды).
- Коррекция микробиоценоза кишечника и влагалища.
- Ликвидация запоров.

Предгравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием в первую очередь должна быть направлена на нормализацию нарушенной перфузии матки. При неполноценном эндометрии необходимо проводить лечебные мероприятия по коррекции толщины и структуры эндометрия (Белюсов Д.М., 2007)

И.М. Левченко (2007) показала, что применение реабилитационных мероприятий после прерывания беременности (сочетание КОК и малых доз переменного магнитного поля и синусоидальных модулированных токов с интравагинальным введением лидазы и димексида) позволяет исключить осложнения воспалительного характера.

В.И. Димитрова (2006) установила, что определение иммунореактивности по эмбриотропным аутоантителам методом ELI-P-теста позволяет не только прогнозировать развитие неразвивающейся беременности, но и проводить патогенетически обоснованную терапию во избежание последующих потерь беременности. В зависимости от типа иммунореактивности следует:

- у нормореактивных пациенток диагностировать эндокринную патологию и проводить её лечение;
- у гипореактивных пациенток выявлять персистенцию инфекционных агентов, после чего проводить противовоспалительную терапию и лечение, направленное на повышение функций иммунной системы с применением иммуномодуляторов и ферментативных препаратов;
- у гиперреактивных пациенток проводить лечение сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, а также выявлять возбудителей сопутствующего острого/подострого инфекционного процесса и проводить антимикробную или анти-вирусную терапию.

Дальнейшие исследования позволили нам (Духин А.О., 2005; Цыбикжапова С.Б., 2005; Лавриненкова И.З., 2005; Майскова И.Ю., 2008) на основании изучения состояния репродуктивного здоровья после хирургического лечения гинекологических заболеваний предложить комплекс лечебно-профилактических мероприятий. Нами установлено, что в послеоперационном периоде усугубляются нарушения репродуктивного здоровья. Характерно прогрессивное ухудшение гормонального гомеостаза (развитие НЛФ) вследствие изменения соотношений эстроген/прогестерон на фоне персистирующего воспалительного процесса и развития спаечного процесса. Такие нарушения особенно часто развиваются после консервативной миомэктомии (97%), операции по поводу гнойных тубовариальных образований (100%), трубно-перитонеального бесплодия (49%) и трубной беременности (78,6%). В основе неудачных попыток восстановления репродуктивной функции лежат как общие закономерности, так и специфические для каждого заболевания. К общим следует отнести персистирующий воспалительный процесс. После операции его течение усугубляется развитием спаек. На этом фоне вследствие хронического аутоиммунного воспаления сохраняется состояние общей иммуносупрессии. Достоверное снижение продукции эмбриотропных антител (гипореактивность) наблюдают у 62,1% женщин после оперативного лечения трубной беременности, у 30% пациенток после миомэктомии, у 82% больных после гнойных

тубовариальных образований и у 55% больных с трубно-перитонеальным бесплодием. Согласно исследованию И.З. Лавриненковой (2005), состояние гипореактивности по эмбриотропным аутоантителам сохраняется длительное время после операции (до 6 лет) у женщин, которым не проводилась реабилитация в послеоперационном периоде.

Комплекс послеоперационных реабилитационных мероприятий должен включать:

- раннюю активизацию пациентки, лечебную физкультуру, дыхательную гимнастику;
- физиотерапию: магнитотерапия, СМТ (диадинамические токи), электрофорез с цинком;
- комплексную противовоспалительную терапию;
- гормональную контрацепцию (применение микро- и низкодозированных КОК на протяжении не менее 6–9 менструальных циклов после перенесённого оперативного вмешательства);
- коррекцию микробиоценоза половых путей;
- иммунокоррекцию.

Для понимания важности влияния исходного состояния иммунореактивности на фертильность, а также течение и исходы беременности и родов следует продемонстрировать результаты коррекции выявленных методом ELI-P-тест иммунных нарушений у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием (Апресян С.В., 2003; Литвак О.Г., 2001). При выявлении гипореактивного состояния организма нами проводилось лечение хронического воспалительного процесса по традиционным схемам, направленное, в первую очередь, на повышение иммунореактивности — «Пирогенал», гоновакцина, иммуномодуляторы и индукторы интерферона: интерферон альфа-2 («Виферон»), глюкозаминил мурамилдипептид, тилорон, экстракт элеутерококка, бендазол*). При гиперреактивном состоянии применялись только плазмаферез и иммуномодуляторы: интерферон альфа-2 в ректальных суппозиториях («Виферон»; 500 000 МЕ) по 1 свече 1 раз в сутки в течение 20 дней с перерывом 2 нед в середине курса, тилорон по 125 мг/сут, глюкозаминил мурамилдипептид по 1 мг/сут.

После проведённого лечения из 15 гиперреактивных пациенток у пяти выявлена нормальная иммунореактивность, а шесть женщин перешли в гипореактивную группу. В гипореактивной же группе (22) у трёх женщин нормализовалась иммунореактивность, а у восьми диагностирована гиперреактивность.

* Известный под торговым названием «Дибазол».



Нами широко использовались физиотерапевтические процедуры. При длительности заболевания до 2 лет и ненарушенной функции яичников применялись микроволны сантиметрового диапазона или магнитотерапия, в случае длительности заболевания более 2 лет использовали ультразвук в импульсном режиме или электрофорез цинка. Для снятия болевого синдрома назначали сочетанный массаж области живота и пояснично-крестцовой зоны.

Основным позитивным результатом нашей работы мы считали возможность восстановления репродуктивных функций и наступление беременности у обследованных и пролеченных нами пациенток. Всего из 40 наблюдавшихся пациенток после проведённой реконструктивной пластики маточных труб беременность наступила у шести женщин (15% от всех оперированных). Эта цифра вполне соответствует данным, приводимым другими авторами, о восстановлении репродуктивных функций в результате лапароскопического лечения трубно-перитонеального бесплодия. Однако принципиально важно, что беременность наступила через 2 года после проведённой лапароскопии. При этом в группе гиперреактивных женщин беременность наступила у четырёх пациенток, в группе гипореактивных — лишь у одной пациентки, как и в группе нормореактивных. Данное наблюдение со всей очевидностью подтверждает важность специализированных иммунорегуляторных молекул (естественных эмбриотропных антител организма женщины) для наступления и развития нормального гестационного процесса и намечает пути для дальнейшего повышения результативности лечения женщин с трубно-перитонеальным бесплодием.

На основании приведённых ранее данных (см. главу II) нам хотелось подробнее остановиться на **комплексе профилактических мероприятий ранних и поздних послеабортных осложнений**. В комплексе реабилитационных мероприятий целесообразно применение гормональнокорректирующей терапии, нормализующей функцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Основное направление её действия — восстановление гормонарецепции повреждённого эндометрия, что способствует сохранению репродуктивного здоровья и последующей фертильности у данного категории женщин. **Предпочтение необходимо отдавать микродозированным КОК**. Их применяют с первого дня после прерывания беременности на протяжении не менее 6 мес. В.А. Скрипкин (2004) указывает на необходимость назначения иммуномодуляторов для нормализации дезинтегрированного иммунного статуса. Применение позволяет улучшить клиническое течение

посабортного периода и избежать развития гнойно-септических осложнений. Рекомендовано введение 0,005% раствора «Имунофана» 1 мл/сут внутримышечно с первых суток после прерывания беременности в течение 10 дней. Эффективен при лечении и профилактике инфекционно-воспалительных процессов в комплексной терапии интерферон-альфа-2 в ректальных суппозиториях («Виферон» 500 000 МЕ), поскольку он обладает не только иммуномодулирующим эффектом, но и оказывает противовирусное, антибактериальное (опосредованное), противовоспалительное и регенерирующее действие (за счёт антиоксидантного комплекса в его составе).

К одному из основных факторов, обуславливающих осложнённое течение послеабортного периода у женщин с неразвивающейся беременностью, относят неполноценность регенерации эндометрия в связи с инфицированием матки, как правило, условно-патогенной микрофлорой. В данном свете интересна работа А.В. Шаклеина (2003). Показано, что внутриматочное использование композитного сорбционного препарата энтеросгеля с диоксидином и биорезонансной КВЧ-терапии способствуют быстрому завершению воспалительного процесса в матке, в результате создаются благоприятные условия для репаративных процессов в эндометрии как раннем, так и в позднем послеабортном периоде. Для приготовления препарата в стерильном шприце объёмом 20 мл смешивают 5–7 г энтеросгеля с 10 мл 1% раствора диоксидина, в течение 30 мин содержимое шприца периодически взбалтывают до получения однородной жидкой консистенции. Предлагают введение композитного сорбционного препарата в полость матки сразу после проведения инструментального выскабливания полости матки по поводу неразвивающейся беременности. Препарат вводят в полость матки при помощи стерильного одноразового пупочного катетера однократно в первые минуты послеабортного периода. КВЧ-терапию осуществляли с помощью аппарата СТЕЛЛА-1БФ в диапазоне частот 42–78 ГГц, плотность мощности 0,01 мкВт/см². Наиболее эффективно воздействие на точки акупунктуры I-18, I-3, GI-4, RP-6, E-36 при ежедневном применении. В течение одной процедуры активировали три биологически активных точки. Длительность терапии — 10 мин на каждую точку, 2 раза в день, курс 10 процедур.

Медицинский озон — один из высокоэффективных немедикаментозных методов лечения. Привлекает исследование Е.В. Полюбиной (2004) по применению озонотерапии в комплексе ранней реабилитации женщин с невынашиванием беременности ранних сроков. Установлено, что включение озонотерапии в комплекс реабили-



тации женщин после самопроизвольного выкидыша способствует уменьшению частоты воспалительных процессов матки и её придатков как в раннем (3,6% против 15,4%), так и в позднем послеабортном периодах (4,8% против 22%), восстановлению полноценной функции яичников к третьему менструальному циклу (76,9% против 40,7%). Кроме того, при последующем наступлении беременности у 80,4% женщин наблюдают благоприятное течение гестации. По сравнению с традиционным лечением в 3 раза снижается частота спонтанных аборт, в 2,5 раза — перинатальной патологии, в 2 раза увеличивается количество родившихся здоровых детей. Озонотерапия в комплексе восстановительного лечения оказывает иммуномодулирующий эффект посредством нормализации индивидуальных уровней Т- и В-лимфоцитов, снижения активации лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов. Также применение озона нормализует показатели перекисного окисления липидов, способствует элиминации герпетической и кандидозной инфекции. Рекомендовано использовать внутривенные капельные инфузии озонированного стерильного 0,9% раствора хлорида натрия в локтевую вену со скоростью 8–10 мл/мин (практически струйно). Курс озонотерапии включает 5–6 внутривенных инфузий через день с концентрацией озона 2,5–3,5 мг/мл. В связи со сравнительной нестабильностью озона в водной среде его следует использовать сразу же после получения. Противопоказания к применению озонированного физиологического раствора включают интенсивное кровотечение и/или состояние выраженной гипокоагуляции, гипертиреоз, склонность к судорогам, аллергия на озон.

Нами (Харламова Е.А., 2007) в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний матки и придатков предложено использовать квантовую терапию. При проведении сеансов квантовой терапии необходимо применять как корпоральное, так и интравагинальное воздействие. Экспозиция на поле составляет 2–5 мин, общее время на сеанс не более 15 мин. Курс составляет 10–15 процедур (ежедневно или через день). Включение в комплексное лечение квантовой терапии существенно повышает эффективность лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза: восстанавливается нормореактивность по ELI-P-тесту у изначально гипореактивных женщин, увеличивается частота достижения ремиссии с 77,1% до 93,8% и достоверно удлиняется период ремиссии с 7–9 мес до 13–16 мес. Кроме квантовой терапии, применение прерывистой нормобарической гипокситерапии в послеоперационном периоде после хирургического лечения гинекологических заболеваний способствует устранению

иммуносупрессии эмбриотропных аутоантител (на 51,6%), что позволяет повысить фертильность женщин репродуктивного периода.

Группы риска нарушенного течения беременности в ранние сроки

К группе высокого риска относят беременных со следующими анамнестическими данными:

- заболеваниями эндокринной системы (сахарный диабет, гипер- и гипофункция щитовидной железы и надпочечников);
- заболеваниями почек с гипертензивным синдромом;
- иммуноконфликтной беременностью;
- угрозой прерывания беременности, особенно на фоне анемии, хронического пиелонефрита, гипертонической болезни, артериальной гипотонии, урогенитальной инфекции;
- прерыванием первой беременности и предшествующей настоящей беременности;
- выраженным маловодием и многоводием в анамнезе.

К группе средней степени риска относят беременных:

- с отягощённым репродуктивным анамнезом матерей;
- с генитальным инфантилизмом;
- с многоплодной беременностью.

К группе низкого риска относят первобеременных первородящих женщин до 20 лет.

Очевидно, что течение и исход беременности во многом определяют предгравидарным состоянием женщины.

Проведённые нами исследования в Туркменистане (Оразмурадов А.А., 1993) показали, что достижение эффективного оздоровления возможно лишь в условиях двухэтапной комплексной диспансеризации (до и во время беременности). К сожалению, мы не смогли подтвердить оптимистические сведения некоторых исследователей 70-х — начала 80-х годов XX века о высокой эффективности санации вне беременности женщин с отягощённым акушерским анамнезом и рядом экстрагенитальных заболеваний: анемией, воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей, соматоформными дисфункциями (вегето-сосудистые дистонии по гипертоническому и, особенно, гипотоническому типу), артериальной гипертонией, сахарным диабетом, болезнями щитовидной железы.



Даже при оздоровлении в соответствии с существующими стандартами до беременности, почти у всех при наступлении планируемой беременности наблюдали те же хронические болезни, чаще — их обострения даже после длительной ремиссии, что отрицательно влияет на течение желанной беременности. В связи с этим необходима двухэтапная диспансеризация. В качестве оптимальной формы оздоровления многорожавших вне беременности следует рассматривать дневные стационары при женских консультациях и территориальных поликлиниках.

Первый этап оздоровления включает лечение экстрагенитальных и гинекологических заболеваний. К обязательным методам оздоровления относят достижение 2,5–3-летнего интергенеративного интервала, оптимизацию рационов питания и коррекцию микробиоценоза влагалища.

Второй этап предусматривает диспансеризацию оздоровлённых женщин во время очередной беременности и включает:

- рационализацию питания с использованием диетических продуктов, обогащённых железом и белком;
- лечение анемии при использовании сухих белковых смесей в сочетании с препаратами железа (лечебная питательная смесь «Фемилак»), сульфат железа с аскорбиновой кислотой («Сорбифер-Дурулес»);
- биологическую коррекцию микроэкологии родовых путей интерфероном и взвесью лактобацилл после предварительной санации влагалища антисептиками (при выявлении инфекта) или без неё;
- продолжение лечения выявленных экстрагенитальных заболеваний;
- метаболическую коррекцию адаптационно-гомеостатических реакций фетоплацентарной системы путём назначения «Актовегина», «Эссенциале», «Трентала».

Метаболическая терапия, выступая одним из ключевых компонентов второго этапа диспансеризации, направлена на усиление тканевого обмена, активацию энергетических процессов в клетках, устранение последствий гипоксии тканей, а также на угнетение анаэробного гликолиза. С этой целью применяют метаболические препараты, ярким представителем которых является «Актовегин».

Препарат активирует клеточный метаболизм путём увеличения транспорта, накопления и усиления внутриклеточной утилизации глюкозы и кислорода, что приводит к ускорению метаболизма АТФ и повышению энергетических ресурсов клетки. Положительное влияние на кровообращение связано с улучшением доставки и

утилизации кислорода и глюкозы, а также восстановлением аэробного метаболизма. Посредством активации фермента супероксиддисмутазы препарат оказывает выраженное антиоксидантное и противоишемическое действие. В рамках комплексной метаболической коррекции «Актовегин» назначают в/в капельно по 200–400 мг (5–10 мл) в течение 2 нед, а при невозможности — перорально (2–3 раза в сутки по 1 таблетке в течение 25–50 дней).

Применение предложенных лечебно-профилактических мероприятий у многорожавших способствовало снижению заболеваемости во время очередной беременности: анемией — с 65,6% до 32,4%, пиелонефритом — с 13,8% до 8,4%, бронхитами — с 16% до 6%, сосудистыми дистониями — с 10,3% до 4,5%. Разработанная тактика оздоровления привела к отсутствию материнской смертности, снижению перинатальной смертности.

Хотя данные о неблагоприятном влиянии отдельных витаминов на течение беременности и развитие плода отсутствуют, необходимость назначения витаминов продолжает обсуждаться. Ранее убедительно была доказана польза от назначения фолиевой кислоты, витамина Е и β-каротинов (подробнее см. главу VII «Перспективные пути коррекции нарушений фетоплацентарного гомеостаза в ранние сроки беременности»).

Сведения о пользе мультивитаминно-минеральных комплексов разрозненны, и до настоящего времени их целесообразность признаётся не всеми специалистами, в первую очередь в связи с неизученностью действия многих из них.

Среди мультивитаминно-минеральных комплексов одним из наиболее изученных на сегодняшний день является «Элевит Пронаталь». Результаты двойного слепого, плацебо-контролируемого рандомизированного исследования (Czeizel A.E., 1998) в Венгрии с участием 5500 женщин продемонстрировали достоверное снижение частоты пороков развития нервной трубки, пороков развития мочевых путей и дефектов сердечно-сосудистой системы у детей женщин, принимавших мультивитаминно-минеральный комплекс с содержанием фолиевой кислоты 800 мкг. Общая частота врождённых дефектов развития в группе получавших препарат составила 13,3 на 1000 родов против 22,9 на 1000 родов в группе контроля. При этом в группе плацебо-контроля отмечено шесть случаев пороков развития нервной трубки, тогда как в основной группе среди 2014 участниц ни одного такого случая зарегистрировано не было ($p < 0,0001$). Сопоставимые резуль-



таты были получены в ходе контрольного когортного исследования с участием 3056 женщин (Czeizel A.E., Dobo M., Vargha P., 2004).

Более поздний сравнительный анализ результатов двух ранее проведённых рандомизированных исследований (Czeizel A.E., 2004) ставил вопрос о разграничении положительного влияния обособленного назначения высоких доз фолиевой кислоты и её применения в таких же дозах в составе мультивитаминно-минерального комплекса. Был сделан вывод о том, что поливитамины с высоким содержанием фолиевой кислоты в большей степени профилактировали пороки развития нервной трубки, обструктивные дефекты мочевых путей, пороки развития конечностей, врождённый пилорический стеноз. Благоприятное влияние на частоту дефектов развития сердечно-сосудистой системы не различалось. Вместе с тем вероятность пороков развития некоторых других органов и систем (дефектов анального канала, орофациальных дефектов), хотя и уменьшалась в обеих группах, была незначительно ниже в группе женщин, принимавших фолиевую кислоту обособленно.

Предгравидарная подготовка женщин, страдающих сахарным диабетом

G. Vanhaverbeke et al. (2004) считают, что особо важно проводить предгравидарную подготовку у женщин с сахарным диабетом. Французская ассоциация «Diabetes and Pregnancy Group» (2005) указывает на то, что 85% француженок, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД), владеют информацией о необходимости и характере предгравидарной подготовки. Нами (Аббасова З.Ф., Оразмурадова Л.Д., 2007) было показано, что у женщин с ИЗСД, планирующих беременность, первым и основным шагом должна быть предгравидарная подготовка. На наш взгляд, должна окончательно войти в практику новая философия ведения беременности при сахарном диабете: в разработке и осуществлении программы ведения активно участвует сама женщина.

Суть нового подхода — в продуманном и достаточно глубоком обучении каждой женщины, которая должна знать как можно больше о своей болезни и через эти знания адаптировать свой образ жизни к новой ситуации. Одним из важнейших инструментов «диабетической философии» является информация, незнание которой, а также отсутствие должного внимания к степени компенсации углеводного обмена и, соответственно, всех обменных процессов

подчас приводит к жизненным трагедиям. Беременность, развившаяся на фоне сахарного диабета, несёт в себе риск для здоровья матери и плода.

Разработана Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» (Дедов И.И. и соавт., 2002). Строго определены факторы риска для матери, страдающей ИЗСД:

- прогрессирующее сосудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии, ишемическая болезнь сердца);
- частое развитие гипогликемии, кетоацидоза;
- частые осложнения беременности (гестоз, инфекция, многоводие).

Также установлены факторы риска для плода:

- высокая перинатальная смертность;
- высокий риск врождённых аномалий (повышение в 2–4 раза);
- неонатальные осложнения.

Риск развития сахарного диабета составляет 1,3%, если ИЗСД страдает мать, 6,1% — если болен отец.

Противопоказания к беременности — медицинские показания к прерыванию беременности (определяют эндокринолог-диабетолог и акушер-гинеколог):

- тяжёлая нефропатия (клиренс креатинина менее 50 мл/мин, суточная протеинурия 3 г и более, креатинин крови более 120 ммоль/л, артериальная гипертония);
- тяжёлая ишемическая болезнь сердца;
- прогрессирующая пролиферативная ретинопатия.

Беременность нежелательна (определяют эндокринолог-диабетолог и акушер-гинеколог):

- возраст женщины старше 38 лет;
- уровень гликозилированного гемоглобина не более 7% в ранний период беременности;
- развитие диабетического кетоацидоза в ранние сроки беременности;
- наличие диабета у обоих супругов;
- сочетание сахарного диабета с резус-сенсibilизацией у матери; ИЗСД и активного туберкулёза лёгких;
- наличие хронического пиелонефрита;
- наличие в анамнезе у больных с хорошо компенсированным во время беременности ИЗСД повторных случаев гибели или рождения детей с пороками развития;
- плохие социально-бытовые условия.



Тактика лечения при планировании беременности до зачатия (определяет эндокринолог-диабетолог).

- Информирование больной о риске для нее и для плода.
- Планирование беременности.
- Идеальная компенсация за 3–4 мес до зачатия:
 - гликемия натощак 3,5–5,5 ммоль/л;
 - гликемия через 2 ч после еды 5–7,8 ммоль/л;
 - уровень гликозилированного гемоглобина менее 6,5%.
- Использование только генноинженерных человеческих инсулинов.
- Соблюдение диеты, богатой витаминами, железом, фолиевой кислотой (400 мкг в день).
- Лечение ретинопатии.
- Антигипертензивная терапия (отменить ингибиторы АПФ!).
- Прекращение курения.

Тактика лечения в период беременности (определяют эндокринолог-диабетолог и акушер-гинеколог).

- Соблюдение адекватной диеты:
 - калорийность: I триместр — 30 ккал/кг, II–III триместры — 35–38 ккал/кг;
 - состав: белки — 15%, жиры — 30%, углеводы — 55% (в основном сложные), потребление белка 1,5–2 г/кг.
- Интенсивная инсулинотерапия генноинженерными человеческими инсулинами.
- Регулярный самоконтроль гликемии:
 - гликемия натощак 3,5–5,5 ммоль/л;
 - гликемия после еды 5–7,8 ммоль/л.
- Контроль уровня гликозилированного гемоглобина каждый триместр (цель менее 6,5%).
- Наблюдение окулиста (осмотр глазного дна 1 раз в триместр).
- Наблюдение гинеколога и диабетолога (при каждом посещении измерение веса, артериального давления, альбуминурии):
 - до 34 нед беременности — каждые 2 нед;
 - после 34 нед — еженедельно.
- Антенатальная оценка акушером-гинекологом состояния плода.

Необходима госпитализация (определяют эндокринолог-диабетолог и акушер-гинеколог):

- на раннем сроке беременности (для обследования, решения вопроса о сохранении беременности, проведения профилактического лечения, компенсации СД, прохождения школы диабета);
- при сроке беременности 21–24 нед (при угрозе осложнений);

- при сроке 35–36 нед (для тщательного наблюдения за плодом, лечения акушерских и диабетических осложнений, выбора срока и метода родоразрешения).

Принципы оздоровления беременных с ИЗСД в ранние сроки беременности:

- адекватный контроль гликемического профиля не реже 2 раз в сутки в первой половине и 3 раз в сутки во второй половине беременности, в том числе определение уровня гликозилированного гемоглобина каждые 6–8 нед;
- ранняя диагностика беременности и, соответственно, своевременная коррекция инсулинотерапии;
- приём фолиевой кислоты 400 мг/сут;
- витамин Е (сумма токоферолов) 400 МЕ;
- каротиноиды 100 МЕ;
- микродозы ацетилсалициловой кислоты 80–100 мг/сут;
- коррекция биоценоза влагалища.

Применение предложенных принципов ведения беременных с ИЗСД способствует нормализации маточно-плацентарного кровотока. Как результат наблюдают достоверное снижение частоты нефропатии I–II степени (в 1,9 раза), маловодия (в 1,5 раза), ЗРП (в 2,6 раза), недонашивания (в 2,5 раза), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (в 3,7 раза), кровотечений в раннем послеродовом периоде, асфиксии новорождённого (в 1,5 раза), ранней неонатальной смертности (в 3,6 раза), нарушений физического и нервно-психического развития (в 2,3 раза).

Резюме

Практически все экстрагенитальные заболевания, в первую очередь сосудистые, предсуществующие беременности, приводят к системным изменениям гемодинамики, микроциркуляции, в том числе матки. В результате развивается **ангиопатия матки**, в условиях которой наступает и протекает беременность.

- **Хронический эндометрит** диагностируют у каждой четвёртой женщины, планирующей беременность, в этих условиях происходят оплодотворение, эмбриогенез и развитие беременности.
- **Лечение до беременности женщин с отягощённым акушерским анамнезом и рядом экстрагенитальных заболеваний** — анемией, воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей,



соматоформными дисфункциями (вегето-сосудистые дистонии по гипертоническому и особенно гипотоническому типу), артериальной гипертонией, сахарным диабетом, болезнями щитовидной железы — не приводит к снижению осложнений во время беременности и родов. Практически у всех наступление планируемой беременности **способствует обострениям хронических экстрагенитальных заболеваний**, даже после длительной ремиссии. В связи с этим необходима **двухэтапная диспансеризация**.

- **Первый этап** оздоровления должен включать лечение экстрагенитальных и гинекологических заболеваний. К обязательным методам оздоровления относят достижение 2,5–3-летнего интергенеративного интервала, оптимизацию рационов питания и коррекцию микробиоценоза влагалища. **Второй этап** предусматривает диспансеризацию оздоровлённых женщин во время очередной беременности и включает:
 - рационализацию питания;
 - лечение анемии;
 - биологическую коррекцию микроэкологии родовых путей;
 - продолжение лечения выявленных экстрагенитальных заболеваний;
 - метаболическую коррекцию адаптационно-гомеостатических реакций фетоплацентарной системы.

Литература

1. Аббасова З.Ф., Оразмурадова Л.Д., Исрафилбейли С.Г., Исмаилова Ш.Д. Беременность и сахарный диабет // Под ред. проф. В.Е. Радзинского. — Баку: Нурлан, 2007. — 119 с.
2. Апресян С.В. Оптимизация восстановления фертильности у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 24 с.
3. Борисенко Л.В. Перинатальные аспекты табакокурения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 21 с.
4. Базовая М.Ю. Оптимизация диспансерного наблюдения в ранние сроки гестации женщин с отягощённым акушерским анамнезом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 12 с.
5. Белоусов Д.М. Прегравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием беременности ранних сроков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 26 с.
6. Владимирова Н.Ю. Дифференцированный подход к прегравидарной подготовке и ведению беременности у женщин с «синдромом потери плода»: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Челябинск, 2007. — 46 с.

7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. — М., 2002. — 88 с.
8. Димитрова В.И. Оздоровление женщин после неразвивающейся беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 22 с.
9. Дуглас Н.И. Ранняя диагностика и профилактика недостаточности плаценты и её ложа у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 24 с.
10. Духин А.О. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2005. — 46 с.
11. Кадыров М.К. Морфогенез и патология плацентарной площадки матки, ворсин хориона при ранних и поздних формах гестоза, анемии беременных: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1999. — 41 с.
12. Кокolina В.Ф., Митин М.Ю. Состояние здоровья девочек и девушек-подростков в современных условиях // Росс. вестник акушера-гинеколога. — 2005. — №3.
13. Лавриненкова И.З. Эффективность амбулаторной реабилитации репродуктивного здоровья после хирургического лечения гинекологических заболеваний: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 23 с.
14. Левченко И.М. Эффективность реабилитационных мероприятий у женщин после искусственного аборта: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Барнаул, 2007. — 22 с.
15. Литвак О.Г. Прогнозирование исхода лапароскопической коррекции трубноперитонеального бесплодия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2001.
16. Майскова И.Ю. Оздоровление женщин после хирургического лечения трубной беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 22 с.
17. Овчинникова В.В. Оптимизация прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности на фоне хронического эндометрита: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 20 с.
18. Оразмурадов А.А. Диспансеризация многорожавших женщин как резерв снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности: Дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 1993. — 94 с.
19. Очан А.С. Плазмаферез в подготовке женщин с трубноперитонеальным бесплодием к проведению программы экстракорпорального оплодотворения и переносу эмбрионов в полость матки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 28 с.
20. Полюбина Е.В. Применение озонотерапии в комплексе ранней реабилитации женщин с невынашиванием беременности ранних сроков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2004. — 22 с.
21. Радзинский В.Е., Семятов С.Д. Репродуктивное здоровье женщин Московского мегаполиса. Статистика. Проблемы. Перспективы (анализ медико-демографических показателей) // Вестник РУДН. — 2005. — №4 (32). — С. 188–198.
22. Серов В.Н. Клинико-экономическая оценка применения гормональной терапии после аборта в Российской Федерации // Росс. вестн. акушера-гинеколога. — 2006. — Т. 6. — №6. — С. 55–60.
23. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. Руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 200 с.

24. Сыртланов И.Ф. Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с несостоявшимся абортom в анамнезе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2007. — 22 с.
25. Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек подросткового возраста // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2003. — Т. 48. — №5. — С. 8–9.
26. Ушакова Г.А., Елгина С.И., Назаренко М.Ю. Репродуктивное здоровье современной популяции девочек // Акуш. и гинек. — 2006. — №1. — С. 34–39.
27. Хамошина М.Б. Репродуктивное поведение и контрацептивный выбор девушек-подростков Приморского края // Акуш. и гинек. — 2005. — №2. — С. 46–49.
28. Харламова Е.А. Иммуногенетические аспекты патогенеза и терапии хронических воспалительных заболеваний матки и её придатков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 19 с.
29. Цатурян С.Я. Влияние факторов окружающей среды на репродуктивную систему девочек и девушек Московского мегаполиса: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 28 с.
30. Цыбикжапова С.Б. Репродуктивное здоровье после хирургического лечения гнойных воспалительных заболеваний придатков матки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 19 с.
31. Чередниченко Т.С., Семятов С.Д. Течение беременности у женщин после искусственного прерывания первой беременности // Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». — 2002. — С. 263–267.
32. Шаклеин А.В. Морфо-клинические аспекты неразвивающейся беременности, роль местных и физических методов в профилактике послеабортных осложнений: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Новосибирск, 2003. — 43 с.
33. Czeizel A.E. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1998. — Vol. 78. — №2. — P. 151–161.
34. Czeizel A.E. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? // Int. J. Med. Sci. — 2004. — Vol. 1. — №1. — P. 50–61.
35. Czeizel A.E., Dobo M., Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. — 2004. — Vol. 70. — №11. — P. 853–861.
36. Diabetes and Pregnancy Group Knowledge about preconception care in French women with type 1 diabetes // Diabetes. Metab. — 2005. — Vol. 31. — №5. — P. 443–447.
37. Silva S.S., Rondri P., Bergamaschi D. et al. Smoking during pregnancy and plasma concentrations beta-carotene and alpha-tocopherol in the immediate postpartum period in Brazilian women // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2005. — Vol. 75. — №4. — P. 235–241.
38. Vanhaverbeke G., Mertens A., Mathieu C. Diabetic management in high risk patients (pregnancy, insulin pumps) // Acta Clin. Belg. — 2004. — Vol. 59. — №4. — P. 173–181.

ГЛАВА VIII

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО ГОМЕОСТАЗА В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

Ещё в 1979 г. Е.П. Калашникова и М.В. Фёдорова пришли к выводу и доказали, что плацентарная недостаточность обусловлена **срывом компенсаторно-приспособительных механизмов на тканевом уровне**. Нами (Радзинский В.Е., 1983, 2001) показано, что в патогенезе плацентарной недостаточности решающая роль принадлежит **молекулярным и клеточным изменениям**.

Дальнейшие наши исследования (Оразмурадов А.А., 2003) продемонстрировали, что развитие недостаточности плацентарного ложа и плаценты происходит в весьма ранние сроки беременности: **до 16 нед при экстрагенитальных заболеваниях и до 12 нед при угрозе прерывания**, особенно при сопутствующей соматической патологии.

Молекулярные механизмы адапционно-гомеостатических реакций в плацентарном ложе матки и плаценте существенно различаются как по характеру, так и по времени выявленных нарушений, в частности апоптоза, состояния клеточных мембран, биосинтеза белков. Недостаточная эффективность медикаментозной терапии, направленной на сохранение беременности, обусловлена тем, что формирование плацентарного ложа матки происходит в условиях ангиопатии и хронического эндометрита (25% у якобы здоровых женщин) и приводит к первичной недостаточности плацентарного ложа, соответственно — и первичной плацентарной недостаточности. Как результат возникает угроза прерывания, а в худшем случае — потеря беременности.

Неэффективность антенатальной терапии нарушений фетоплацентарного гомеостаза обусловлена тем, что завершившееся в сроки 16–18 нед формирование плацентарного ложа матки **уже произошло в условиях ангиопатии**, в том числе сосудов матки, и приводит к его первичной недостаточности, соответственно, и первичной плацентарной недостаточности со всеми вытекающими осложнениями. Развитие гестоза и его тяжесть также зависят от выраженности нарушений в строении и функции плацентарного ложа матки как ведущего звена формирования плацентарной недостаточности. В связи



с этим необходима разработка профилактических мероприятий ранней плацентарной недостаточности до 16–18 нед.

Большинство изменений и связанных и/или обусловленных ими реакций происходит в клеточных мембранах (Радзинский В.Е., Смалько П.Я., 2001). Цитоплазма клетки окружена и пронизана сетью мембран, разделяющих её на относительно автономные отсеки (компарменты); приём биологических сигналов осуществляется именно на данном уровне. Образование биомембран происходит путём создания термодинамически наиболее выгодной структуры — липидного бислоя и встраивания гидрофобных участков.

Большой интерес представляют исследования по обнаружению изменений мембранных белков при плацентарной недостаточности (Погорелова Т.Н. и соавт., 1998). Выявленные нами изменения продукции плацентарных белков, в частности ПАМГ и ТБГ, которые выполняют роль не только локальных иммуносупрессоров, но и осуществляют транспорт необходимых для эмбрионального развития гидрофобных молекул из тканевого окружения в период, когда плацента только формируется и отсутствует плацентарная циркуляция, свидетельствует о необходимости назначения диеты с аггравацией белка. Также нами установлено (Радзинский В.Е., Смалько П.Я., 2001), что **в условиях недостатка плацента забирает белок на собственные нужды, а не обеспечивает пластическим материалом плод.** Такое состояние сближает её с новообразованиями, которые продолжают расти и синтезировать новые белки независимо от трофики организма хозяина.

При белковой диете пищевой рацион обогащён нежирным мясом, рыбой, творогом, яйцом, сырами, специальными продуктами лечебного питания на основе олигопептидов. Белковую диету в сочетании с препаратами железа необходимо соблюдать женщинам с железо-белководефицитной анемией. Эпидемиологические исследования показывают, что железодефицитные состояния относятся к одним из самых распространённых форм алиментарно-зависимых состояний (Хотимченко С.А., Спиричев В.Б., 2002). Различные формы дефицита железа обнаруживают у 2–17% обследованных мужчин, 1,8–47,8% женщин и 16–50% детей в возрасте до 2 лет (Нетребенко О.К., 1997). При этом необходимо отметить, что **довольно часто имеет место гиподиагностика анемий.** Так, у детей этой возрастной группы анемия в историях развития зафиксирована в 1,8–16,6% случаев, в то время как фактически ею страдали 15–47% детей (Нетребенко О.К., 1997).

По данным И.С. Сидоровой и др. (2001), железодефицитная анемия встречается у 49–88% беременных. Авторы отмечают, что её симптомы чаще появляются во II–III триместрах гестации с прогрессирующим её проявлением после родов.

Результаты наших исследований (Муратова Ш.Д., 1990) показали, что весьма часто при низких показателях гемоглобина обнаруживаются нормальное содержание железа и трансферрина в крови, а **в развитии анемии существенная роль принадлежит дефициту белка в рационе.** В ходе изучения влияния анемии на течение беременности и родов среди женщин Туркменистана нами (Муратова Ш.Д., 1990) установлено, что анемизация женщин детородного возраста может достигать 100%. Такие данные позволили нам отнести анемию к региональным заболеваниям, обусловленным климато-географическими, социально-экономическими, в том числе демографическими и нутритивными особенностями зоны проживания. Более того, на развитие анемии большое влияние оказывают частые роды, короткие интервалы между ними. Нами выявлен высокий удельный вес анемии среди многорожавших женщин с коротким интергенетическим интервалом (Муратова Ш.Д., 1990; Оразмурадов А.А., 1999).

Проведённые исследования активности лизосомальных ферментов в плацентарном ложе матки и плаценте, а также сыворотке крови как отражения уровня аутолитических процессов в тканях, продемонстрировали включение энзимного гомеостаза на самых ранних этапах развития физиологической и осложнённой беременности. Лизосомы участвуют в имплантации трофобласта и влияют на «молекулярную окружающую среду» бластоцисты, из которой в последующем сформируется микроокружение зародыша, а затем и экстраэмбриональные образования, опережающие в своём развитии зародыш и эмбрион. Очевидно, что в развитии ранней плацентарной недостаточности на клеточном уровне не последняя роль принадлежит лизосомальному аппарату, в частности, хориального/плацентарного ложа. Показано, что большинство ферментов клетки функционирует на мембранах, которые и принимают биологические сигналы. Перспективное направление — терапевтическое воздействие на биомембраны, в том числе лизосом, с целью изменения их текучести и лабильности (Иванчук И.И., 1999), а также сохранения липидного бислоя клеточной мембраны, что, вероятно, приведёт к сдерживанию нарастающей аутолитической «штормовой» ферментативной активности и к улучшению биосинтеза белка. В связи с этим **привлекают внимание данные о биологических эффектах антиоксидантов.**

Перспективные пути коррекции нарушений гомеостаза в ранние сроки беременности



Исследования Л.Д. Оразмурадовой (2002) показали, что **применение витамина Е (суммы токоферолов), β-каротина и микродоз ацетилсалициловой кислоты нормализует состояние иммунной системы, препятствует спайкообразованию у пациенток, прооперированных по поводу эндометриозных кист яичников, и индуцирует апоптоз.**

Коррелятивный анализ позволил И.И. Куценко и соавт. (2003) установить обратно пропорциональную зависимость между уровнем в крови α-токоферола и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов: диеновых конъюгатов и малонового диальдегида у пациенток с аденомиозом. **Защитное действие витамина Е (сумма токоферолов)** реализуется за счёт стабилизации клеточных мембран при плацентарной недостаточности (Радзинский В.Е., 2001). В результате блокируется перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липопротеинов низкой плотности, а также снижается проницаемость мембран для ионов кальция (увеличение кальция внутри клетки рассматривают как первое звено в развитии гибели клетки) (Nicotera P., 1994). Действие витамина Е существенно улучшает белоксинтезирующий аппарат плаценты, не вызывая достоверных изменений уровня циклических нуклеотидов. Он действует не только как антиоксидант, но и влияет на экспрессию генома. Уровень токоферолов напрямую коррелирует с пролонгированием беременности.

Исследование Е. Lioka (1994) показало, что витамин Е в концентрации 500 мкг/мл почти полностью тормозит активацию тромбоцитов, что необходимо использовать для увеличения плацентарного кровотока не только при гиперкоагуляциях любого генеза, но и с профилактической целью.

Синергистами витамина Е выступают каротиноиды. Исследования последних 10 лет, проводимые лабораторией обмена витаминов и минеральных веществ Института питания РАМН, свидетельствуют о дефиците каротиноидов у 25–94% беременных. По данным А.В. Мурашко и Т.С. Аль-Сейкал (2003), у подавляющего большинства обследованных (70–80%) наблюдают сочетанный дефицит трёх витаминов и более, т.е. полигиповитаминозные состояния независимо от возраста, времени года, места проживания и профессиональной принадлежности. В связи с этим благоприятное влияние могут оказывать изученные витаминно-минеральные комплексы (см. главу VII, с. 344–345).

β-Каротин — предшественник витамина А — обладает антиоксидантными свойствами.

Нами доказана **необходимость применения микродоз ацетилсалициловой кислоты (60–80 мг)** у женщин с экстрагенитальными заболеваниями и осложнениями беременности в анамнезе в качестве индуктора апоптоза и препарата, нормализующего маточно-плацентарный (хориальный) кровоток. В малых дозах ацетилсалициловая кислота воздействует на соотношение простаглицлин/тромбоксан, избирательно ингибирует синтез тромбоксана и таким образом влияет на агрегационные свойства крови и микроциркуляцию. Ацетилсалициловая кислота блокирует циклооксигеназу эндотелиальных клеток, в которых синтезируется простаглицлин; также описаны её мембраностабилизирующие эффекты (Фролов В.А., 1986). Применение ацетилсалициловой кислоты в малых дозах как индуктора продукции цитокинов находит своё место в лечении АФС, который может быть причиной и плацентарной недостаточности, и ЗРП (Chakrabart S., 1999; Макацария А.Д., 1994; Arakawa M. et al., 1999; Blumenfeld Z. et al., 1999; Girolami A. et al., 1996).

Важное значение для нормализации клеточных и тканевых процессов в фетоплацентарном комплексе приобрела **гипербарическая оксигенация (ГБО)**, влияющая на молекулярную массу синтезируемых плацентой белков (Гавриков В.И., 1999; Терехова Н.В., 1999).

У беременных с экстрагенитальными заболеваниями гипоксия, как показали морфологические исследования, возникала вторично на фоне ангиопатии спиральных артерий, развившейся ещё до беременности. Гипоксия, в свою очередь, усугубляла течение беременности, что вело к утяжелению уже имеющейся кислородной недостаточности. Корректировать существующую гипоксию возможно путём применения ГБО в 6–8 нед и 16–18 нед (курс 10 дней, давление 1,3 атм., время экспозиции 30 мин).

Наши исследования (Рябцев К.М., 2002) показали, что проведение ГБО в 6–9 нед гестации, соответствующие первой волне инвазии цитотрофобласта, улучшает маточно-плацентарное кровообращение в 100% случаев. С увеличением срока беременности эффективность воздействия ГБО на маточно-плацентарный кровоток снижается и составляет 95% в 14–17 нед. Установлено положительное влияние ГБО на изменение активности лизосомальных энзимов при угрозе прерывания беременности. Под воздействием ГБО в ранние сроки беременности происходит нормализация показателей липидного обмена — общих липидов, фосфолипидов и общего холестерина — в 89,7% случаев (как в плазме крови, так и в мембранах эритроцитов). Эффективность данного метода более высокая по сравнению с



комплексом терапии без ГБО (65,5%). Отмечено повышение антиоксидантной защиты липидов клеточных мембран, что указывает на переключение организма на энергетический метаболизм.

Оптимальным сроком терапевтического воздействия ГБО на гомеостаз маточно-плацентарного комплекса с целью коррекции его нарушений можно считать 7–8 нед и 14–17 нед гестации (до момента окончания первой и соответственно второй волны инвазии цитотрофобласта).

Анализ отдалённых результатов лечения угрозы прерывания беременности с применением ГБО продемонстрировал достоверное снижение тяжести гестозов. У женщин из группы высокого риска по развитию плацентарной недостаточности, получавших во время беременности ГБО, отмечено снижение её развития в 3,5 раза по сравнению с аналогичной группой без применения данного метода.

Мы (Радзинский В.Е., Смалько П.Я., 2001) считаем необходимым дифференцированно применять различные препараты, влияющие на клеточный гомеостаз в плаценте. Так, в случаях компенсированных форм недостаточности плацентарного ложа и плаценты необходимо обеспечить материнский организм пластическим и энергетическим материалом в легкоусвояемой форме (белки, аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, низкоконцентрированная глюкоза). При суб- и декомпенсированных формах плацентарной недостаточности, когда регуляторные процессы истощены или нарушены, необходимо бережное, но достаточно быстрое родоразрешение на фоне применения медикаментов, целенаправленно корригирующих клеточный метаболизм (витамин Е, β-каротин, микродозы ацетилсалициловой кислоты, фосфолипиды, «Актовегин», пентоксифиллин), а также изыскиваемые в настоящее время экзогенные циклические нуклеотиды и их модификаторы.

В настоящее время метаболическая терапия плацентарной недостаточности включает применение «Актовегина» (представляет собой высокоочищенный гемодериват из телячьей крови с низкомолекулярными пептидами и дериватами нуклеиновых кислот). Основа фармакологического действия «Актовегина» заключается во влиянии на процессы внутриклеточного метаболизма, улучшении транспорта глюкозы и поглощения кислорода в тканях. Включение в клетку большего количества кислорода приводит к активизации процессов аэробного гликолиза, возрастанию энергетического потенциала клетки. При лечении плацентарной недостаточности «Актовегин» активирует клеточный метаболизм путём увеличения транспорта, накопления и усиления

внутриклеточной утилизации глюкозы и кислорода, что приводит к увеличению синтеза АТФ, т.е. к повышению энергетических ресурсов клетки. «Актовегин» способствует усилению кровоснабжения. Основой противоишемического действия «Актовегина» считают антиоксидантное действие (за счёт активации фермента супероксиддисмутазы). Препарат при плацентарной недостаточности применяют в виде внутривенных инфузий по 200–400 мг (5–10 мл) в 200 мл 5% раствора глюкозы (10 процедур). Доказан нейропротективный эффект «Актовегина» в отношении головного мозга плода, находящегося в условиях гипоксии.

Практически во всех работах, посвящённых проблемам невынашивания, указана роль инфекционных факторов. Поданным Н.М. Мамедалиевой, С.Ш. Исеновой (2001), более чем у 60% пациенток с невынашиванием в биоптате хориона и цервикальном канале выявлена условно-патогенная и/или патогенная бактериальная микрофлора, наличие микробных ассоциаций. Исследования А.Р. Махмудовой и соавт. (2001) показали, что из года в год прослеживается тенденция к снижению частоты микоплазмоза, токсоплазмоза и хламидийной инфекции, но увеличивается число беременных, инфицированных вирусами. Структура вирусного инфицирования у женщин с привычным невынашиванием беременности и перинатальной смертностью в анамнезе практически идентична и представлена моноинфекцией в 59,2% случаев. **Первое место занимает хроническая герпетическая инфекция (23,9%), второе — латентная энтеровирусная инфекция (18,9%), третье — цитомегаловирусная инфекция (16,4%)** (Владимирова Н.Ю., 2007).

Повреждение рецепторного аппарата эндометрия вследствие артифициального аборта приводит к дополнительному риску инфицирования эндометрия и последующим гормональным нарушениям (Рыжкова С.Н. и соавт., 2002). Наши исследования микробиотопов урогенитального тракта у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе (Базовая М.Ю., 2003) выявили нормоценоз только у четверти беременных, у остальных диагностирована смешанная (вирусно-бактериальная) контаминация влагалища и цервикального канала (цитомегаловирус, ВПГ, условно-патогенные микроорганизмы, микроаэрофилы, грибы, хламидии в 15,4% случаях).

Полученные результаты ещё раз свидетельствуют о необходимости проведения **этиотропной терапии воспалительных заболеваний половых путей в предгравидарном периоде**. Нарушения микробиоценоза влагалища, а вернее — микробная антигенная агрессия, препятствуют нормальному развитию гестации.

Для нормализации микробиотопов влагалища и цервикального канала нами предложен **комплексный двухэтапный метод лечения**. На первом этапе до 12 нед беременности при бактериальном вагинозе проводят обработку влагалища 0,02% раствором хлоргексидина и свечи повидон-йод («Бетадин»), с последующим заселением лактобактериями перорально (см. главу V), а после 12 нед — применение этиотропных антибактериальных препаратов. На втором этапе назначают эубиотики перорально (например, «Флоралдофилус», «Лактобактерин»). Помимо указанного, необходимо устранение запоров (см. главы V, VIII).

Мы считаем весьма перспективным более раннее начало использования традиционных профилактических и лечебных мероприятий, препятствующих развитию недостаточности хориального/плацентарного ложа и, соответственно, осложнений в ранние сроки беременности, основанных на следующих принципах:

- рационализация питания (белковая диета, обогащённая полиненасыщенными жирными кислотами);
- средства, улучшающие клеточный гомеостаз в плаценте: витамин E 400МЕ, каротиноиды 100 МЕ, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, «Актовегин»;
- регуляция деятельности ЖКТ (профилактика и лечение запоров — профилактика избыточной секреции серотонина, продуцируемого обкладочными клетками толстой кишки);
- приём ацетилсалициловой кислоты 60–80 мг;
- коррекция микробиоценоза генитального тракта;
- ГБО (курсы по 10 дней в сроки 6–8 нед и 16–18 нед, давление 1,3 атм., длительность 30 мин);
- ИРТ;
- физиотерапия;
- фитотерапия;
- психокоррекция.

Методы оздоровления в ранние сроки беременных, отнесённых к группе риска гестационных нарушений

Рациональное питание

Рационализация питания — один из важнейших принципов оздоровления беременных. Питание беременной должно быть дифференцированным в зависимости от массы тела, времени

года, выполняемой работы и соответствующих энергозатрат, а также характера и тяжести сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. Помимо уточнения характера питания женщины и просвещения её в вопросах диеттики беременных, **необходимо обязательно провести коррекцию диеты с целью ликвидации дефицита белка и полиненасыщенных жирных кислот.**

В первой половине беременности суточные энергозатраты повышаются в среднем на 150 ккал. Дополнительное поступление энергии должно обеспечиваться в первую очередь за счёт полноценного животного белка. Не менее 60% белков должно быть животного происхождения, причём половина из них за счёт мяса и рыбы (морская рыба должна быть включена в рацион беременной не менее 2 раз в неделю), более трети за счёт молока (0,5–1%) и 1/10 — за счёт яиц. Из продуктов, богатых полноценным белком, также рекомендуют творог 0% жирности, яйца, нежирные сорта сыра (45–50%).

Основным видом животного жира, который следует употреблять беременной, является сливочное масло. Рекомендуемое количество 25–30 г/сут. Следует также потреблять не менее 30 г растительного масла (подсолнечного, кукурузного, оливкового), которое содержит полиненасыщенные жирные кислоты и витамин Е.

Источником углеводов в рационе беременной должны быть в основном продукты, содержащие пищевые волокна: хлеб из муки грубого помола, овощи, фрукты, ягоды, способствующие нормальному функционированию кишечника, а также крупы (гречневая, овсяная и др.). Общее количество сахара не должно превышать 40–50 г/сут. Суточная потребность беременной в жидкости составляет 35 мл на 1 кг массы тела. Значительная часть жидкости содержится в пищевых продуктах, поэтому при рациональном питании жидкость в виде чая, соков, супов и прочего должна составлять не более 1,2 л.

Неотъемлемое условие рационального питания — соблюдение режима приёма пищи. Наиболее правильно в первой половине беременности принимать пищу 5 раз; мясо, рыбу, крупы следует употреблять в утреннее и дневное время, а за ужином целесообразно есть молочно-растительные блюда.

При наиболее распространённой соматической патологии беременных — анемии — дефицит белка в рационе женщин достигает 36%, при ЗРП — ещё больше. С целью восполнения дефицита белка,



кроме оптимизации диеты в сторону аггравации белка, показано использование продуктов лечебного питания (например, сухая белковая смесь «Фемилак»).

При пороках сердца обычно назначаемая стандартная диета №10 не восполняет потребности беременной. Необходимо добавление к диете №10 творога, отварной рыбы, яиц, яблочного сока, изюма или кураги; также нужно уменьшить потребление хлебобулочных изделий. В первой половине беременности состав диеты должен включать: белки 110–120 г, жиры 70–80 г, углеводы 280–320 г, следует ограничить поваренную соль до 4–4,5 г, количество жидкости не более 1 л.

При остром течении ревматизма, III степени активности процесса, экссудативных проявлениях содержание белков необходимо ограничить до 70–80 г и углеводов до 200–250 г. Пищу готовят без добавления поваренной соли, а 3–4 г её дают на руки для подсаливания готовых блюд. При недостаточности кровообращения в диету включают продукты, обладающие мочегонным действием (шиповник, арбуз, рис), увеличивают количество продуктов, богатых калием (курага, инжир, изюм, абрикос, печеный картофель, тыква, овсяная и гречневая крупы), магнием (злаковые, отруби, орехи) и фосфором (молоко, рыбные продукты), что улучшает функцию миокарда.

Беременным с хроническими заболеваниями органов дыхания в рацион необходимо включать продукты, содержащие легкоусвояемые белки и жиры, ограничить легкоусвояемые углеводы (сахар, варенье), может быть рекомендован стандартный вариант диеты №11.

При гиперацидном гастрите и язвенной болезни необходимо исключить из рациона крепкие мясные, рыбные, грибные бульоны, острые соусы и подливы, газированные напитки, консервы, приправы. Ограничивают продукты, богатые пищевыми волокнами (редис, репа, айва, груша, кислые яблоки) и соединительной тканью (хрящи, фасции, кожа птиц).

При заболеваниях печени и желчевыводящих путей по сравнению с диетой №5 в рационе беременных должно быть увеличено содержание полноценных белков, нерафинированных углеводов. Содержание растительных масел должно составлять не менее 30% от общего количества жиров. Основными источниками углеводов являются различные овощи, фрукты, соки, т.е. продукты, богатые нерафинированными углеводами.

При хроническом гломерулонефрите показана диета со средним содержанием белка (не менее 1 г/кг, при выраженной протеинурии — больше), бедная натрием (5–6 г поваренной соли). Жидкость ограничивают только при наличии отёков и/или повышенном артериальном давлении. Наилучший источник протеинов — яичный белок. Противопоказаны копчёности, соленья, свежая редька, укроп, петрушка, мясные бульоны. Диета во многом зависит от формы гломерулонефрита. При латентной форме в суточный рацион входят 90–110 г белков, 80 г жиров, 400–450 г углеводов, 6–7 г поваренной соли, жидкость до 1,2 л. Один раз в неделю проводят разгрузочный день (фруктовый или овощной). При нефротической форме заболевания в рацион вводят дополнительное количество белка, равное суточной протеинурии (более 1,5 г/кг). Поваренную соль ограничивают до 4 г. Полезны продукты, богатые калием (финики, инжир, тыква, бананы, печеный картофель, кабачки). При анемии рекомендуют сок из свежей капусты, салата, огурцов, а также землянику, яблоки. При гипертензивной форме целесообразно включать в рацион продукты с гипотензивным действием: свекольный сок, черноплодную рябину, калину, клюкву. При пиелонефрите жидкость не ограничивают и употребляют в виде компотов, соков, киселей (всего 1,5 л в сутки), особенно полезен клюквенный и брусничный морсы.

Многочисленные клинические наблюдения (Атаева А.А., 1992; Гутман Л.Б. и соавт., 1996) подтвердили высокую эффективность дифференцированного подхода к рациональному питанию беременных с различными экстрагенитальными заболеваниями, что позволило существенно снизить частоту гестационных осложнений.

Витаминотерапия

Витамины — биологически активные вещества, необходимые для роста и обновления клетки, течения обменных процессов в организме. Многолетние наблюдения за беременными позволили нам прийти к выводу о необходимости ограничения вводимых извне витаминных препаратов — назначать следует только средства, польза которых доказана в серьёзных исследованиях.

В первую очередь целесообразно применять витамин Е (суммы токоферолов), β-каротин, фолиевую кислоту.

Витамин Е (сумма токоферолов) обладает рядом важных свойств. Помимо перечисленных ранее, токоферола ацетат обладает близ-



ким к гепарину, но более мягким антитромбиновым механизмом действия. Токоферол ацетат оказывает мягкое дезагрегирующее действие при высокой агрегации тромбоцитов и, напротив, способствует её повышению при нарушениях агрегации в сторону снижения (Репина М.А. и соавт., 1991).

Витамин Е (сумма токоферолов) обладает прогестероноподобными свойствами и способствует пролонгированию беременности при угрозе раннего самопроизвольного выкидыша. К. Jishage et al. (2005) установили, что витамин Е — необходимый фактор нормальной плацентации, но не обязательный для развития самого эмбриона.

Учитывая тот факт, что в различных литературных источниках достаточно полно представлены данные, касающиеся биологических свойств витаминов, нам хотелось бы привести отрывочные сведения об их участии в таком жизнеопределяющем процессе, как апоптоз. Апоптоз играет жизненно важную роль в процессе, эмбрионального и онтогенетического развития. Его наблюдают при различных морфогенетических, гистогенетических и филогенетических процессах при развитии эмбриона (Белушкина Н.Н. с соавт., 1998; Liu H.-C. et al., 2000). Нарушение апоптоза в эмбриогенезе может приводить к внутриутробной гибели плода, врождённым уродствам или различным заболеваниями, в том числе и злокачественным новообразованиям (Ярилин А.А., 1998; Kerr J.F., Wyllie A. et al., 1972). Мутация в локусе Mcl-1 (одного из членов семейства Bcl-2 — проонкогенов) приводит к постимплантационной гибели эмбрионов вследствие дефекта трофоэктодермы. В таких бластоцистах не обнаруживают признаков апоптоза, однако происходит остановка дальнейшего развития (Rinkenberger J.L. et al., 2000). Интересные данные получены при изучении возможности влияния соли фолиевой кислоты на процессы регуляции апоптоза в клетках цитотрофобласта. Было установлено, что недостаток фолиевой кислоты *in vitro* существенно увеличивает степень апоптоза в клетках цитотрофобласта, что, возможно, связано с уменьшением синтеза тимидина, участвующего в синтезе ДНК. Вместе с тем показано, что добавление малого количества солей фолиевой кислоты приводит к увеличению уровня тимидина и ингибированию апоптоза, повышая, таким образом, жизнеспособность клеток (Steegers-Theunissen R.P.M. et al., 2000).

По данным И.Ю. Фофановой (2004), в пищевом статусе населения России недостаточно фолиевой кислоты, до 60% населения недополучают фолиевую кислоту, особенно это касается детей, беременных

и кормящих. Дефицит фолиевой кислоты может приводить к преждевременным родам, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты и послеродовым кровотечениям (Громова О.А., 2005). Е.Э. Гродницкая (2005) рекомендует приём 400–500 мкг/сут фолиевой кислоты ежедневно. Особое внимание следует уделить женщинам с сахарным диабетом, планирующим беременность, поскольку при плохо контролируемом сахарном диабете риск врождённых пороков развития у плода увеличивается в 4–5 раз, при этом 1% аномалий развития приходится на дефекты нервной трубки.

Применение мультивитаминно-минеральных комплексов до настоящего времени остаётся предметом оживлённых дискуссий, в первую очередь в связи высокой частотой назначения указанных комплексов и неизученностью действия многих из них. Среди научных исследований, число которых относительно невелико, заслуживает внимания отчёт о проведении крупного исследования в Венгрии с участием 5500 женщин — двойного слепого, плацебо-контролируемого рандомизированного исследования влияния «Элевита Пронаталь» (подробнее см. главу VII «Возможности предгравидарной подготовки», с. 344–345), в ходе которого были получены сведения о его положительном влиянии на развитие плода и на снижение частоты врождённых пороков развития.

Регуляция деятельности желудочно-кишечного тракта

Проблема запоров во время беременности остаётся чрезвычайно актуальной, что связано с ограниченностью диагностических и лечебных мероприятий в силу отрицательного влияния на течение гестации. **Диагностика хронического запора во время беременности** основана на Римских критериях запора II:

- изменение частоты стула (3 раза в неделю или реже);
- изменение консистенции кала (комковатый, плотный);
- изменения акта дефекации (чувство неполного опорожнения, дополнительные усилия при акте дефекации, ощущение аноректального препятствия).

По данным А.Г. Гвасалия (2004), **в течение беременности запоры возникают у 26,4% женщин** (функциональные в 46,9% наблюдений, гестационные — в 53,1%). Усугубление тяжести течения функциональных запоров отмечают в 8–12 нед. Гестационные запоры появляются в период с 17-й по 20-ю неделю. На фоне толстокишечного стаза



повышается частота таких осложнений, как угроза раннего прерывания беременности (52,3%), преждевременный разрыв плодных оболочек (37,8%), послеродовый эндометрит (17,8%). Ликвидация запоров способствует увеличению лактобактерий как в кишечнике, так и во влагалище (прирост лактобактерий в 3 раза), таким образом нормализуя генитальный микробиоценоз.

С целью профилактики и лечения запоров у беременных целесообразно проведение комплекса мероприятий, включающих:

- обучение и психологическое воздействие на беременную с запором (необходимость выработки рефлекса дефекации в определённое время суток);
- коррекцию диеты в виде увеличения количества пищевых продуктов, стимулирующих функцию толстой кишки (чернослив), увеличивающих массу кала (пшеничные отруби), а также включение в рацион квашеной капусты, биоюгуртов и биокефира;
- коррекцию образа жизни (увеличение физической активности при отсутствии противопоказаний);
- удаление скопившихся газов из кишечника или ускорение их эвакуации (адсорбенты, пеногасители);
- восстановление микробиоценоза кишечника — назначение пробиотиков (живые культуры лакто- и бифидобактерий).

Физические факторы

Многочисленные изменения, происходящие в организме женщины во время беременности, требуют повышенной функциональной активности всех органов и систем. С первых недель беременности с целью профилактики нарушений физического состояния и подготовки нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, мускулатуры беременной к большой физической и психической нагрузке — родам — необходимо укреплять физическое и нервно-психическое состояние организма женщины.

Сразу после взятия на учёт беременной при отсутствии противопоказаний для занятий общей физической подготовкой необходимо обучить её основным гигиеническим навыкам и физическим упражнениям в зависимости от срока беременности. Как показывает наш опыт (Голота В.Я., Радзинский В.Е., 1983), наиболее эффективны занятия физической подготовкой в консультациях, входящих в состав многопрофильных поликлиник, где есть специальные кабинеты лечебной физкультуры. В эти кабинеты направляют всех

здоровых беременных, беременных с экстрагенитальными заболеваниями, которым показаны специальные комплексы лечебной гимнастики. Здесь беременных обучают правильному дыханию, развивают диафрагмальное дыхание, способствующее устранению застойного полнокровия в органах брюшной полости.

Женщина должна поверить, что регулярные занятия лечебной физкультурой повышают физические возможности организма, улучшают настроение, аппетит, нормализуют сон, тем самым создавая условия для нормального течения беременности и полноценного развития плода.

Физкультурные упражнения проводятся с учётом срока беременности по методике, разработанной А.А. Лебедевым (1962). До 16 нед гестации рекомендован следующий комплекс упражнений.

Использование физиотерапевтических методов в качестве самостоятельных или вспомогательных видов терапии позволяют существенно снизить количество и число применяемых лекарственных препаратов, а в ряде случаев и вовсе от них отказаться.

Беременным показаны теплые воздушные ванны (температура около 22 °С) продолжительностью 5 мин в первые дни с постепенным ежедневным увеличением на 5–6 мин до 25 мин. Выполнять процедуры можно на открытом воздухе, в солярии, на веранде.

Рекомендуют общие солнечные ванны, начиная с 3 мин, с последующим увеличением на 2–3 мин в день до 20 мин.

Исходное положение	Упражнение	Число повторений упражнений и его длительность	Темп упражнений и методические указания
Вводный раздел			
Стоя, ноги на ширине плеч	Ходьба, сопровождаемая движениями рук; ходьба с полуприседанием. Поднять руки через стороны вверх (вдох), вернуться в исходное положение (выдох)	1 мин	Медленный, дыхание произвольное Медленный, дыхание спокойное
		3–4 раза	



Исходное положение	Упражнение	Число повторений упражнений и его длительность	Темп упражнений и методические указания
Стоя ноги на ширине ступни, руки отведены назад, кисти соединены	Прогнуться, отведя руки назад (вдох), вернуться в исходное	То же	То же
Основной раздел			
Стоя, ноги на ширине плеч, руки вдоль туловища	Упражнение «насос»	4–5 раз	Средний, поочередно в каждую сторону, дыхание произвольное
Стоя, ноги на ширине плеч, руки на поясе	Вращение корпусом; таз неподвижен, дыхание произвольное	3–4 раза	Средний, поочередно в каждую сторону
Стоя ноги на ширине ступни, руки вдоль туловища	Повороты корпуса с разведением рук в стороны (вдох) и последующим наклоном корпуса к стопе (выдох); выпрямиться, руки в стороны (вдох), вернуться в исходное положение (выдох)	То же	То же
Стоя боком у стула, держаться одной рукой за его спинку, ноги вместе	Отвести выпрямленную ногу вперед, в сторону, назад; вернуться в исходное положение	3–4 раза	Средний, дыхание произвольное, рука следует за движениями ноги
Сидя на ковре, руки в упоре сзади, ноги вместе	Развести ноги в стороны (вдох), вернуться в исходное положение (выдох)	То же	Средний, не отрывая ноги от пола, дыхание спокойное

Исходное положение	Упражнение	Число повторений упражнений и его длительность	Темп упражнений и методические указания
Сидя, руки вдоль туловища, ноги на ширине плеч	Отвести руки в стороны с поворотом корпуса (вдох) и последующим наклоном корпуса к ноге (выдох); выпрямиться, руки в стороны (вдох), вернуться в исходное положение (выдох)	То же	То же
Лёжа на спине, руки под головой, ноги вместе	Одновременное сгибание ног в коленном и тазобедренном суставах с последующим притягиванием к животу (выдох); вернуться в исходное положение (вдох).	То же	Средний, дыхательное ритмичное
Лёжа на животе, руки в упоре на ладонях, ноги вместе	Прогибание туловища в пояснице с приподниманием головы и плеч (вдох); вернуться в исходное положение (выдох)	То же	Средний, дышать свободно, без напряжения
Лёжа на животе, руки в упоре на ладонях, ноги вместе	Сгибание ноги в коленном суставе с отведением в сторону, вернуться в исходное положение	То же	Средний поочередно в каждую сторону, дыхание произвольное
Заключительный раздел			
Стоя, руки на поясе, ноги вместе	Спокойная обычная ходьба Спокойное дыхание	3–4 раза 2–3 мин	Медленный, дыхание ритмичное, средней глубины

Перспективные пути коррекции нарушений гомеостаза в ранние сроки беременности



Целебное действие на организм солнечных лучей было известно ещё с древности. Первое лечебное учреждение для светового лечения было открыто в 1885 г. в Швейцарии. Недостаток солнечного света, в частности ультрафиолетовых лучей, приводит к нарушению фосфорно-кальциевого обмена — изменению нормального состава костей, кариесу зубов. Понижается устойчивость организма к инфекционным заболеваниям, простудам, изменяется нормальный обмен веществ в коже, что особенно важно для состояния сосков. В осенне-зимнее время и весной необходимо назначать ультрафиолетовое облучение. А.А. Лебедев (1962), А.А. Атаева (1992) рекомендуют проводить ультрафиолетовое облучение до 12–16 нед гестации — 10 сеансов интенсивностью 0,25–1,25 биодозы. Сеансы проводят через день.

В 1925 г. Beshер впервые высказал мысль о возможности и целесообразности ультрафиолетового облучения крови с последующим её введением в организм. В 1928 г. Е.К. Knott впервые в мире произвел аутотрансфузию ультрафиолетом облучённой крови больной после септического аборта.

Накоплен опыт применения (Грищенко В.И. и соавт., 1996) аутотрансфузии облучённой ультрафиолетом крови (УФО-терапии) в лечении хронического пиелонефрита в стадии обострения и острого пиелонефрита, анемии, ранних токсикозов, угрозы прерывания беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе.

В.И. Грищенко и соавт. (1996) рекомендуют следующие методики проведения квантовой гемотерапии при:

- пиелонефрите беременных — 1 мл/кг с фильтром 18 мл/мин, пять процедур через 2–3 дня;
- анемии беременных, угрозе раннего прерывания беременности, раннем токсикозе, привычном невынашивании — 1 мл/кг с фильтром 18 мл/мин, три процедуры через 1 нед.

Аутотрансфузию облучённой ультрафиолетом крови следует проводить в положении лёжа (особенно первые сеансы). Забор крови производят из локтевой вены в положении сидя из расчёта 1–3 мл на 1 кг массы тела, экспозиция облучения 3–5 мин по оптимальной методике терапии — облучение с максимумом свечения в области 254 нм, максимальная доза облучения порядка 25–30 Вт.

Основным противопоказанием к УФО-терапии служит фотосенсибилизация. Наиболее рекомендуемые физиотерапевтические методики в ранние сроки гестации (Атаева А.А., 1992; Радзинский В.Е., 2007).

- Гальванический воротник по Шербаку (показан при ранних токсикозах, угрозе раннего самопроизвольного выкидыша).
- Электрофорез сульфата магния на низ живота при угрозе раннего самопроизвольного выкидыша; витаминов Е или В₁ эндоназально при угрозе невынашивания.
- Электроанальгезия (показана при ранних токсикозах, угрозе невынашивания).
- Индуктотермия окологречной области (при угрозе невынашивания в любые сроки, при ранних токсикозах).
- Электрорелаксация матки при угрозе невынашивания в любые сроки, при ранних токсикозах.

При экстрагенитальных заболеваниях у беременных при отсутствии угрозы раннего прерывания беременности возможно применение перечисленных видов физиотерапии в зависимости от диагноза.

Иглорефлексотерапия

Иглорефлексотерапия (ИРТ) возникла в глубокой древности, родиной этого метода принято считать Китай. Говоря о терапевтических аспектах рефлексотерапии, необходимо указать на концепцию «инь-ян» китайской медицины. Сущность её заключается в рассмотрении двух противоположных начал, выражающих две стороны любого предмета или явления. Считают, что нарушение уравновешенного соотношения «инь» и «ян» ведёт к перераспределению энергии между меридианами (группами точек акупунктуры). Механизм действия рефлексотерапии основывается на том, что раздражение биологически активных точек кожи проникает в более глубокие ткани, воздействуя на нервные окончания кожи, сухожилий, мышц, сосудистых сплетений и др. Эффективность, безопасность для плода, широкое внедрение в практику делает ИРТ незаменимым методом лечения беременных в ранние сроки гестации.

Отечественное акушерство располагает уникальным опытом ИРТ в репродуктологии в целом и в ранние сроки беременности в частности благодаря неоценимому вкладу в решение проблемы профессоров А.М. Жаркина и Н.А. Жаркина. Эти известные специалисты



представили современникам последней трети XX и начала XXI веков идеологию немедикаментозного воздействия на организм беременной и конкретные методики ИРТ как одного из ведущих методов лечения.

При угрозе невынашивания необходимо учитывать этиологию данного осложнения. При истмико-цервикальной недостаточности, аномалиях развития внутренних половых органов не следует использовать данный метод в качестве основного лечебного. В подобных случаях ИРТ можно применять как метод профилактики спонтанного аборта после корригирующих операций. ИРТ проводят на фоне постельного режима, диетотерапии, витаминотерапии, психокоррекции.

Аурикулярная ИРТ: аурикулярные точки 23, 55, 51, 95, 109. Вводятся постоянные кнопочные иглы сроком на 7–10 сут или обычные при ежедневных сеансах с экспозицией 20–30 мин. При выраженной угрозе прерывания желательно повторить сеанс в первые 2–3 сут, так как его действие продолжается около 45 ч. Ниже приведена одна из схем лечения:

- 1-й сеанс: MC-7, RP-6;
- 2-й сеанс: MC-6, R-6, P-7;
- 3-й сеанс: VC-14, V-11, E-14 или Ci-15;
- 4-й сеанс: VC-4, V-23, VB-26;
- 5-й сеанс: TP-5, VB-13;
- 6-й сеанс: MC-7, RP-6;
- 7-й сеанс: TP-5, V-12;
- 8-й сеанс: VC-4, V-23, VB-26;
- 9-й сеанс: R-6, P-7;
- 10-й сеанс: VC-14, V-11, Ci-14 или Ci-15;
- 11-й сеанс: V-43, F-13;
- 12-й сеанс: MC-7, RP-6.

В случае недостаточного терапевтического эффекта лечение можно дополнить введением микроигл в указанные точки сроком от 2 до 5 сут.

При раннем токсикозе целью ИРТ является усиление общего тонуса вегетативной нервной системы с преобладанием симпатико-адреналового влияния. ИРТ проводят на фоне психотерапии с воздействием на ушные и корпоральные точки.

Аурикулотерапия: постоянные кнопочные иглы на 5–7 сут или ежедневные сеансы укалывания в аурикулярные точки 13, 55, 82, 83, 87, 30 (выборочно).

Корпоральную ИРТ проводят тормозным методом по второму варианту с экспозицией до 30 мин:

- 1-й сеанс: Г-2, МС-7, ВС-12 (при слюнотечении Е-5, VB-23);
- 2-й сеанс: Г-3, МС-6, R-18, R-21;
- 3-й сеанс: Г-5, R-21 (при слюнотечении Сi-18);
- 4-й сеанс: RP-4, Е-42;
- 5-й сеанс: Сi- (справа), Р-7 (слева);
- 6-й сеанс: PP-5, V-42, Сi-4 (слева), Р-7 (справа);
- 7-й сеанс: Е-36, Е-40, RP-3;
- 8-й сеанс: Г-3, МС-6;
- 9-й сеанс: Сi-4, Е-36;
- 10-й сеанс: V-58, Р-3.

Гипертоническая болезнь. Аурикулярные точки 55, 59, 104, 105, 29, 34 можно использовать все одновременно при повышении артериального давления, но лучше включать их последовательно в процессе проведения курса на корпоральных точках. Корпоральная ИРТ гипертонической болезни в I триместре беременности проводится следующим образом:

- 1-й сеанс: МС-7, Е-36, PP-6;
- 2-й сеанс: Сi-4, Сi-11, TR-5;
- 3-й сеанс: VC-14, V-11, Lg-15, Сi-15;
- 4-й сеанс: VB-20, VB-25, VB-38, TR-10;
- 5-й сеанс: V-19, V-26, V-58;
- 6-й сеанс: V-22, V-25;
- 7-й сеанс: V-60, Lg-8;
- 8-й сеанс: МС-6, R-6, RP-6;
- 9-й сеанс: VC-20, V-43;
- 10-й сеанс: МС-6, RP-4.

Артериальная гипотония. Схема лечения практически не отличается от схемы при угрожающем прерывании беременности:

- 1-й сеанс: МС-6, RP-6, МС-7;
- 2-й сеанс: R-7, R-3;
- 3-й сеанс: VC-14, V-11;
- 4-й сеанс: VC-4, V-23, VB-26, аурикулярная точка 13;
- 5-й сеанс: TP-5, V-13;
- 6-й сеанс: МС-7, RP -6;
- 7-й сеанс: TP-5, V-12;
- 8-й сеанс: VC-4, V-23, VB-26;
- 9-й сеанс: R-6, Р-7;
- 10-й сеанс: VC-14, Сi-15, аурикулярная точка 13;

- 11-й сеанс: V-43, V-13;
- 12-й сеанс: P-7, RP-6, R-6.

Ликвидации запоров способствует диета, состоящая из овощей, растительного масла, крупяных блюд из непроваренного риса, гречи, пшена, косточковых фруктов. ИРТ используют аурикулярные точки 104, 109, 91, 117, 81, 34 и корпоральные точки по схеме:

- 1-й сеанс: Сi-4, Сi-2, E-25, V-25 (диспепсия при спастическом запоре) или Сi-4, Сi-11, E-36, E-25 (тонизация при атоническом запоре);
- 2-й сеанс: E-22, E-23, TR-5;
- 3-й сеанс: E-25, VB-34, E-40, RP-5;
- 4-й сеанс: RP-4 (справа), MC-6 (слева);
- 5-й сеанс: RP-4 (слева); MC-6 (справа);
- 6-й сеанс: V-50, V-51, V-62.

Бальнеотерапия

Бальнеотерапия включает использование естественных минеральных или радоновых источников, искусственно приготовленных, имитирующих соответствующие природные факторы вод. Бальнеотерапия оказывает обезболивающее, десенсибилизирующее, противовоспалительное, рассасывающее действие, улучшает состояние сердечно-сосудистой системы, способствует централизации гемодинамики, улучшает функцию фетоплацентарного комплекса, благотворно влияет на ЦНС, эндокринный статус и обмен веществ.

Данные о том, что бальнеопроцедуры беременным противопоказаны, оказались несостоятельными. Бальнеотерапия — один из мощных немедикаментозных факторов повышения компенсаторно-защитных реакций организма беременной. Гидростатическое действие воды и определённая температура (36–37 °С) способствуют нормализации гемодинамики, улучшению микроциркуляции и обменных процессов. Добавление хвойного экстракта из расчёта 2 г на 1 л воды оказывает успокаивающее действие на ЦНС.

На наш взгляд, целесообразно применение циркулярного душа, возможен гидромассаж конечностей.

Гипербарическая оксигенация

Нами (Рябцев К.М., 2002, Оразмурадов А.А., 2003) накоплен опыт применения ГБО в ранние сроки гестации у пациенток с угрозой раннего самопроизвольного прерывания бере-

менности. В комплекс терапии по сохранению беременности были включены сеансы ГБО, заключающиеся в воздействии на организм беременной избыточного атмосферного давления в 1,3–1,5 атм в условиях барокамеры в течение 5–7 сеансов по 40 мин каждый. Для этого использовали одноместную систему ОКА-МТ, оснащённую кондиционером 54–58А и предназначенную для проведения сеансов в условиях повышенного давления кислорода. Режим работы — одна избыточная атмосфера.

При назначении сеансов ГБО беременным следует учитывать абсолютные и относительные противопоказания. К противопоказаниям к применению ГБО относят:

- эпилепсию в анамнезе;
- наличие полостей (каверны, абсцессы) в лёгких;
- тяжёлые формы гипертонической болезни;
- нарушения проходимости слуховых труб и каналов, соединяющих околоносовые пазухи с внешней средой (полипы и воспалительные процессы в носоглотке, среднем ухе, околоносовых пазухах, аномалии развития и др.);
- сливная двусторонняя пневмония;
- острые респираторные заболевания;
- клаустрофобия;
- повышенная чувствительность к кислороду;
- ультразвуковые признаки отслойки хориона.

Сеансы ГБО проводились ежедневно в течение 5–7 дней.

ГБО — мощное немедикаментозное и неинвазивное средство воздействия на гомеостаз маточно-плацентарного комплекса, воздействует на патогенетические механизмы реализации плацентарной недостаточности. Путём ликвидации локальной гипоксии восстанавливает нарушенный клеточный метаболизм и ферментативную недостаточность децидуальной ткани, предотвращая развитие нарушений анатомического строения плаценты, дефектов васкуляризации и нарушения созревания хориона и, в результате, к профилактике досрочного прерывания беременности и развитию фетоплацентарной недостаточности при её пролонгировании.

Применение ГБО у беременных, больных сахарным диабетом, возможно в ранние сроки либо после диагностики этого заболевания, если это произошло во время беременности. Первый курс включает 6–10 сеансов в 6–8 нед, по одному в день в режиме 1,3–2 атм продолжительностью 45 мин, второй курс проводят в 24–26 нед гестации.



Наиболее выраженный терапевтический эффект достигается в случаях применения ГБО в I триместре. Благоприятное влияние ГБО на течение сахарного диабета обусловлено нормализацией выраженных расстройств метаболизма и микроциркуляции. По данным И.М. Кахновского и соавт. (1982), ГБО подавляет действие контринсулярных гормонов, стимулирует инсулярный аппарат, повышает рецепторную чувствительность клеток к инсулину, вследствие чего улучшается утилизация глюкозы.

Принципы фитотерапии осложнений ранней беременности

Преимущество препаратов из лекарственных растений заключается в том, что при их употреблении в организм человека поступает целый комплекс родственных ему биологически активных соединений. Созданные на основе лекарственных растений галеновые препараты влияют на организм мягче, чем синтетические, лучше переносятся больными, значительно реже вызывают побочные аллергические реакции. В связи с этим лекарственные растительные препараты всё шире применяются в комплексном лечении больных. Можно отметить, что во всём мире наблюдается «ренессанс» фитотерапии, завоевавшей себе множество сторонников практически повсеместно, прежде всего в развитых странах. Особенно быстрыми темпами натурология развивается в США, где до 80-х годов первенство в конкурентной борьбе держали фармацевтические фирмы, производящие «химические» лекарства, которые занимали в Фармакопее до 90%.

В результате развития экологии как науки и признания мировым сообществом необходимости экологически чистых технологий не только в промышленности и сельском хозяйстве, но и во всех сферах человеческой деятельности, учёные возобновили поиски дифференцированных подходов к использованию синтезированных и натуральных продуктов в качестве лекарств. Были разработаны и внедрены принципиально новые технологии экстрагирования, сублимирования, высушивания и, главное, дозирования действующих веществ.

В настоящее время благодаря этим технологиям классическая фитотерапия переживает своё второе рождение. К её неоспоримым преимуществам присоединились такие достоинства, как новые способы экстрагирования с гарантированным содержанием действующих веществ, точная дозировка, длительное хранение и удобство употребления.

С начала 90-х годов диапазон используемых в России лекарственных растений существенно расширился за счёт использования фитосборов из трав, цветов, кустарников, деревьев, произрастающих на всех континентах мира, особенно азиатском и американском. Трудно переоценить роль микробиологических технологий, позволяющих насыщать организм эубиотической микрофлорой. Это позволило корригировать дисбактериозы — трудноизлечимые состояния, особенно после нерациональной антибактериальной терапии.

В настоящее время можно выделить как минимум два достижения: создание на базе лекарственных растений БАД, удобных и безопасных при длительном применении, и создание специальных программ оздоровления, базирующихся на использовании этих добавок.

Многогранность действия лекарственных растительных средств превращает фитотерапию в незаменимый компонент комплексного лечения осложнений беременности, поскольку они протекают с мультиорганным поражением и требуют длительной терапии. При этом следует проявлять определённую осторожность при назначении ряда растительных препаратов в I триместре беременности во избежание отрицательного влияния отдельных растительных средств на внутриутробное развитие плода.

Сочетание используемых растительных и микробиологических препаратов не для лечения, а для коррекции пищевых рационов особенно ценно в акушерстве и перинатологии. В подавляющем большинстве случаев организм беременной и плод нуждаются не в интенсивной терапии, а лишь в профилактике нарушений адапционно-гомеостатических реакций фетоплацентарной системы. Тем более необходима подобная профилактика на фоне лечения осложнений беременности и развития плацентарной недостаточности, при риске перинатального инфицирования. В целом использование предлагаемых средств позволяет существенно улучшить результаты антенатального воздействия на мать и плод, решить одну из основных задач перинатальной медицины — нормализацию обмена веществе в системе — «мать-плацента-плод».

Применяемые в акушерско-гинекологической практике лекарственные растения были описаны нами в 1980-е годы. В 1984 г. был издан первый справочник по применению лекарственных растений в акушерстве и гинекологии. Справочник вызвал огромный интерес со стороны врачей, причём не только акушеров-гинекологов. В 1987 г. и 1992 г. вышли второе и третье издание справочника, пере-



работанные и дополненные с учётом собственного опыта, советов коллег и рекомендаций ряда научных коллективов. В 1997 г. и 2002 г. были опубликованы четвёртое и пятое издания, где впервые были представлены возможности и результаты применения лекарственных растений в формах, полученных на основе новых технологий изготовления, так называемых (не совсем, с нашей точки зрения, удачно) БАД. При объективной оценке предлагавшихся фитосборов, галеновых и неогаленовых препаратов следует отметить, что даже при высокой эффективности применение многих из них ограничено тремя основными причинами: сложностью приготовления в домашних условиях настоев, настоек, экстрактов, краткосрочностью хранения и трудностью дозировки. Этих недостатков лишены приготовленные по специально разработанным технологиям БАД, успешно зарекомендовавшие себя во всем мире и в последние годы в России. Именно в 1985–1995 гг. в связи с созданием БАД произошли радикальные изменения в использовании лекарственных растений и препаратов из них.

Опыт мировой медицины, активно откликнувшейся на возможности новых технологий фитотерапии, собственный опыт применения лекарственных растений в виде БАД для лечения и профилактики ряда заболеваний женского организма освещены в четырёх справочных пособиях для врачей.

Помимо известных и детально описанных во многих пособиях по фитотерапии биологически активных веществ растений, особый интерес для ранних сроков беременности представляют флавоноиды и фитогормоны, в частности гестагены и фитоэстрогены.

Флавоноиды — группа растительных пигментов, которые в значительной степени определяют цвет многих фруктов и цветов. Последние исследования свидетельствуют о том, что флавоноиды могут быть полезны при лечении и профилактике многих заболеваний. Известно, что многие лечебные свойства пищи, соков, трав и пчелиной пыльцы напрямую связаны с содержанием в них флавоноидов. Более 4000 флавоноидов было описано и классифицировано в соответствии с их химической структурой. Их подразделяют на четыре класса: проантоцианиды, кверцетин, биофлавоноиды и полифенолы. К пищевым источникам флавоноидов относят цитрусовые, ягоды, лук, петрушку, бобы, зелёный чай и красное вино.

Флавоноиды называют «натуральными биологическими модификаторами реакции» из-за способности изменять реакцию организма

на другие вещества, такие как аллергены, вирусы и канцерогены. Об этом говорят их противовоспалительные, антиаллергические, анти-вирусные и антиканцерогенные свойства. Кроме того, флавоноиды обладают сильными антиоксидантными свойствами, обеспечивая защиту от окисления и повреждения свободными радикалами. Антиоксидантные свойства флавоноидов имеют более широкий спектр по сравнению с такими антиоксидантами, как витамины С, Е, селен и цинк. Разные флавоноиды дают различные эффекты.

Одной из самых целебных групп растительных флавоноидов являются проантоцианиды, или процианиды. Смеси двух и более молекул называют процианидными олигомерами. Процианидные олигомеры присутствуют во многих растениях и в красном вине, но основные их источники — экстракты из виноградных косточек и коры приморской сосны (пикногенол). Проантоцианиды имеют широкий спектр фармакологической активности. Они способны увеличивать внутриклеточное содержание витамина С, снижать проницаемость и ломкость капилляров, связывать оксиды и свободные радикалы, могут поддерживать структуры коллагена и препятствовать его разрушению. Проантоцианиды препятствуют расщеплению коллагена ферментами, выделяемыми лейкоцитами во время воспаления и микробами во время инфекций, противодействуя расщеплению и синтезу гистамина, серинпротеиназы, простагландинов и лейкотриенов.

Недавние исследования, посвящённые антиоксидантным свойствам и механизмам, которые лежат в основе клинического использования проантоцианидов, показали способность их:

- связывать свободные радикалы гидроксильных групп;
- подавлять синтез липидных перекисей;
- значительно замедлять процесс пероксидации липидов;
- связываться со свободными молекулами железа, тем самым препятствуя инициированной железом пероксидации липидов;
- препятствовать образованию свободных радикалов, ингибируя ксантинооксидазу;
- препятствовать разрушающему действию ферментов (гиалуронидазы, эластазы, коллагеназы и т.п.) на структуру соединительной ткани.

Антиоксидантное действие проантоцианидов намного более выражено (приблизительно в 50 раз), чем у витаминов С и Е. Экстракты проантоцианидов безопасны, побочные эффекты не описаны.



Кверцетин — самый активный из флавоноидов — обнаружен в коре и кожуре яда растений. Действие многих лекарственных растений обусловлено, в первую очередь, его высоким содержанием. Кверцетин — сильный ингибитор альдозоредуктазы (фермента, преобразующего глюкозу крови в сорбит), способен повышать выработку инсулина, защищать β -клетки поджелудочной железы от воздействия свободных радикалов и замедлять агрегацию тромбоцитов.

Кверцетин обладает значительной противовирусной активностью против ВПГ типа I, вируса парагриппа 3, полиовируса типа I, респираторного синцитиального вируса. *In vitro* замедляет репродукцию и активность вируса. *In vivo* на животных показано, что кверцетин ингибирует размножение вирусов.

Кверцетин замедляет высвобождение гистамина и других медиаторов (таких как гиалуронидаза и нейтрофил-лизосомальный фермент) из тучных клеток, базофилов, нейтрофилов и макрофагов. Его антиоксидантный эффект защищает от действия свободных радикалов. Также влияет на активность антиоксидантов, в том числе витамина С.

Кверцетин снижает сокращение гладкой мускулатуры, дегрануляцию тучных клеток и базофилов. Кверцетин ингибирует многие продукты воспаления в процессе метаболизма жирных кислот, особенно образование ферментов фосфолипазы A_2 и липооксигеназы. В результате снижается образование лейкотриенов, которые оказывают в 1000 раз более сильное воспалительное действие, чем гистамин, и отвечают за развитие астмы, псориаза, атопического дерматита, подагры, язвенного колита и, возможно, рака.

Кверцетин показан фактически при всех воспалительных и аллергических заболеваниях (включая астму, сенную лихорадку, ревматоидный артрит, системную красную волчанку), а также при сахарном диабете и онкологических заболеваниях. Однако фармакокинетические исследования на животных и людях показывают, что лишь малая часть кверцетина усваивается в первоначальном виде, большая часть его (53%) выводится с фекалиями. Одной из основных проблем при исследовании усвоения кверцетина и других флавоноидов является их разложение микроорганизмами кишечника. Усвоение кверцетина повышается при связывании с глюкозой.

Комбинацию кверцетина с бромелайном используют для оказания более сильного противовоспалительного и противоаллергического

действия, кроме того, бромелайн улучшает усвоение кверцетина. Количество бромелайна должно быть равно количеству кверцетина.

Препараты биофлавоноидов могут включать рутин, гесперидин, кверцетрин и нарингин. Большая часть клинических исследований рутина и необработанных комплексов биофлавоноидов была проведена до 1970 г. С этого времени во многих клинических исследованиях стали использоваться стандартизованные растворы рутинозидов, известные как гидроксиэтилрутозиды. Биофлавоноиды дают аналогичный, но не такой сильный эффект, как гидроксиэтилрутозиды или кверцетин.

Кроме повышения активности антиоксидантов и способности увеличивать внутриклеточное содержание витамина С, рутин, гесперидин и гидроксиэтилрутозид положительно влияют на проницаемость капилляров и вязкость крови. В ранних исследованиях биофлавоноидов важнейшее место отводилось рутину. На основании двойного слепого исследования лечения больных с хронической венозной недостаточностью с применением гидроксиэтилрутозидов показано достоверное улучшение микроциркуляции у 73–100% больных. У беременных применение гидроксиэтилрутозидов улучшает венозную функцию: у 90% женщин, принимающих гидроксиэтилрутозиды (1000 мг ежедневно в течение 4 нед), по сравнению с 12% в плацебо-группе.

Наиболее полноценным источником полифенолов служит экстракт из зелёного чая. Как зелёный, так и чёрный чай получают из одного и того же растения *Camellia sinensis*. Зелёный чай получают при лёгком пропаривании свежесрезанных листьев, в то время как для производства чёрного чая листьям дают возможность окислиться. Во время оксидации ферменты, присутствующие в чае, конвертируют многие «полифенольные» вещества, обеспечивающие терапевтическое действие, в вещества с меньшей активностью. В зелёном чае процесс окисления не успевает начаться, так как процесс пропаривания деактивирует эти ферменты.

Термин «полифенол» означает наличие фенольного кольца в химической структуре. Большинство полифенолов в зелёном чае — флавоноиды (катехин, эпикатехин, эпикатехингаллат, эпигаллокатехингаллат и проантоцианиды). Эпигаллокатехингаллат считают самым значительным активным компонентом.

Полифенолы зелёного чая — сильные антиоксиданты. В исследованиях доказано большее антиоксидантное действие по сравнению с витаминами С и Е.



Кроме влияния на активность антиоксидантов, зелёный чай может повышать активность антиоксидантных ферментов. После 30 дней кормления мышей полифенольной фракцией, выделенной из зелёного чая, было отмечено значительное увеличение активности антиоксидантов и детоксицирующих ферментов (глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы, каталазы и хинонредуктазы) в тонкой кишке, печени и лёгких.

Гестагены (лат. *gesto* — носить, быть беременной и греч. *genes* — порождающий, производящий) — группа природных гормонов и их синтетических аналогов, обладающих биологической активностью прогестерона. Гестагены тормозят выработку ЛГ, способствуют освобождению ФСГ, влияют на пролиферацию слизистой оболочки матки, вызывают обратное развития аденоматозной гиперплазии эндометрия, усиливают превращение эстрадиола в эстрон и эстриол, расслабляют маточную мускулатуру, увеличивают потенциал покоя миометрия, уменьшают сократимость маточных труб. При избыточном количестве эстрогенов в организме гестагены делают матку невосприимчивой к ацетилхолину, адреналину, эстрогенам, повышают трофические процессы в маточных трубах, стимулируют рост и развитие железистой ткани молочных желёз и способствуют подготовке их к лактации в послеродовом периоде.

В разные возрастные периоды жизни женщины гестагены оказывают неодинаковое действие на репродуктивную систему. Недостаток гестагенов в организме является одной из частых причин бесплодия, нарушения менструального цикла и спонтанного прерывания беременности. Гестагены применяют при нарушении функции половых органов, недостаточности жёлтого тела, угрозе прерывания беременности, ювенильных и климактерических кровотечениях, аменорее, альгоменорее, генитальном инфантилизме, бесплодии, опухолях половых органов и др.

Многие метаболические эффекты эстрогенов и гестагенов противоположны, а также они взаимно влияют на метаболизм друг друга. В частности, гестагены снижают количество эстрогенных рецепторов в тканях («down-regulation»), а также могут изменять активность цитохром-P-450-зависимых ферментов печени, что сказывается на активности всех метаболических процессов в организме.

Биологические эффекты гестагенов определяются их взаимодействием с рецепторами прогестерона (гестагенный эффект), а также андрогенными (остаточный андрогенный или, наоборот, антиандрогенный

эффект), глюкокортикоидными, минералокортикоидными, иногда эстрогенными и другими рецепторами. Все синтетические гестагены более активны и менее селективны (избирательны) по сравнению с природным прогестероном. При этом рецепторный профиль синтетических гестагенов различен (сродство к тем или иным рецепторам, сила связывания, характер взаимодействия — активация или блокада рецептора и др.). Следует особо подчеркнуть, что рецепторные характеристики гестагена, полученные *in vitro*, не полностью коррелируют с реальной биологической активностью гестагена *in vivo*. В развитии клинических эффектов играет роль биодоступность и первичный метаболизм в печени, которые отличны для различных гестагенов.

При совместном использовании эстрогенов и гестагенов происходит их взаимное влияние на уровень рецепторов друг друга. Поэтому рассмотрение свойств эстрогенного и гестагенного компонентов отдельно не даёт возможности предсказать точно характер фармакологической активности комбинации указанных гормонов. В частности, в комбинированных препаратах характер влияния гестагена на уровень и функциональную активность эстрогенных рецепторов в клетках мишенях в значительной мере определяет сбалансированность гормональных эффектов. Примером природного гестагена служит витамин Е, точнее γ -фракция токоферола, выделенного из натуральных растительных масел (соевого, зародышей пшеницы). Исследования, посвящённые изучению эффективности использования натурального витамина Е в комплексной терапии угрозы прерывания беременности на ранних сроках (Радзинский В.Е., Орлова С.В., Бухарина Е.В., 2000), достоверно показали, что токоферолы увеличивают синтез прогестерона при угрозе прерывания беременности на ранних сроках. При этом, в отличие от α -токоферола, натуральный витамин Е, представляющий собой смесь токоферолов, оказывает более пролонгированное действие и обладает большей биодоступностью.

Лекарственные растения и сборы из них для лечения осложнений ранней гестации представлены в Приложении 1.

Психокоррекция

Нами (Грон Е.А., 2004) изучены психологические профили пациенток с невынашиванием беременности.

Для пациенток со спорадическим невынашиванием характерны высокий нейротизм и отсутствие тенденции по шкале интроверсия-экстраверсия. По типу темперамента доминируют женщины с



холерическим и сангвиническим темпераментом. Среди акцентуированных черт преобладает эмотивный, гипертимный, застревающий и аффективно-экзальтированный типы. Локус контроля в большинстве оптимальный — умеренно выраженный интернальный, а у каждой третьей — высокоинтернальный, т.е. часть женщин брала на себя тотальную ответственность за свою жизнь. Ответственность за неудачи и достижения находилась в равновесии, одинаково часто признавалась зависимость успехов и неудач от своего поведения. Отношение к здоровью амбивалентное: половина считала, что на возникновение и течение заболеваний они повлиять не могут, а каждая четвёртая — что состояние их здоровья зависит исключительно от их поведения. В производственных, семейных и межличностных отношениях они ведут себя как умеренные интерналы, демонстрируя оптимальный выбор ответственности. Реакция на стрессовые события у этих женщин неадекватная, гипервыраженная, когда стрессовая симптоматика превышает уровень действующих стрессоров. В симптомах доминируют соматические проявления. В формировании материнской роли отрицательный опыт был получен на этапах сюжетно-ролевых игр с куклой (предпочтение других игр, отсутствие поддержки взрослыми игр) и нянчания (несвоевременный опыт, отсутствие поддержки взрослыми контакта с младенцем). В отношениях матерей с пациентками со спорадическим невынашиванием беременности преобладал адекватный и регулирующий стиль материнского отношения. Ценность ребёнка у этих женщин характеризовалось преобладанием амбивалентной и адекватной характеристик.

Нерожавшие пациентки с первичным привычным невынашиванием беременности эмоционально неустойчивы, характерны экстраверсия (сангвинический тип темперамента), преобладание эмотивного, гипертимного и демонстративного типов акцентуации, умеренно выраженный интернальный локус контроля. Эти женщины в равной степени считают себя ответственными и за достижения, и за неудачи в своей жизни. Экстернальность в области здоровья и производственных отношений сочеталась с высокой интернальностью в семейных и межличностных отношениях. Реакция на стрессовые воздействия низкая, стрессоустойчивость высокая, а в стрессовой симптоматике доминировали эмоциональные реакции. В данном контексте такая низкая реакция на стресс говорит не столько о высокой стрессоустойчивости, сколько о неадекватных механизмах преодоления стресса. В связи с личностными особенностями реакция организма на стрессовое воздействие не выражается полностью, а лишь частично. На II, III этапах

формирования материнской роли большинство имели отрицательный опыт. Отрицательный опыт в периоде сюжетно-ролевых игр с куклой был связан с неадекватными играми в куклы и в отсутствии поддержки взрослыми игр, на этапе нянчания — отсутствие поддержки взрослыми контактов с младенцами и негативным эмоциональным сопровождением контакта с младенцем. Матери таких женщин практически тотально отличались неадекватным материнским поведением с преобладанием тревожного стиля материнского отношения. Приведённые выше особенности этапов формирования материнской роли привели к нарушению осознания ценности ребёнка в сторону её понижения.

Рожавшие пациентки с невынашиванием беременности характеризуются как эмоционально нестабильные, с равной вероятностью как экстраверты и интроверты, так и без тенденции по этой шкале. Среди классических типов темперамента преобладали меланхолики и сангвиники. Наиболее часто встречались женщины с эмотивным, застревающим и аффективно-экзальтированным типом акцентуаций. Эти пациентки обладали умеренно выраженным и высоким локусом контроля, причем в равной степени считали себя ответственными как за достижения, так и за жизненные неудачи. Половина женщин берёт на себя оптимальную ответственность за состояние своего здоровья, а треть считает, что заболевания возникают по независящим от них причинам. В области производственных, семейных и межличностных отношений ведут себя как умеренные интерналы. Эти пациентки адекватно реагируют на стресс, в стрессовой симптоматике превалируют соматические симптомы. При становлении материнской роли отрицательный опыт был получен на всех этапах. Практически каждая третья женщина была депривирована своей матерью в раннем детстве, что проявлялось разлуками на первом и 2–3-м годах жизни. Отрицательный опыт на этапе сюжетно-ролевых игр. Матери этих женщин демонстрировали регулирующий (эмоционально-игнорирующий) стиль материнского отношения. Нарушения в процессе становления материнской роли под влиянием девиантного материнского поведения привели к нарушению осознания ценности ребёнка в сторону её понижения.

Женщины с привычным невынашиванием беременности характеризовались преобладанием низкого нейротизма и экстраверсии. Все типы темперамента встречались с одинаковой частотой с небольшим доминированием флегматического. Отдельные черты характера были дезадаптивными за счёт эмотивного, гипертимного и аффективно-экзальтированного типов акцентуаций. Характерно, что если в достижениях женщина приписывала ключевую роль себе, то в неуда-

чах винила других и окружающие обстоятельства. В области состояния здоровья вели себя как экстерналы, отрицая, что могут повлиять на него. На стресс реагировали по-разному. У одних преобладала адекватная реакция на стресс, у других мало выраженная, когда стрессовая симптоматика меньше уровня действующих факторов. Среди признаков стресса преобладали физиологические симптомы. В онтогенезе материнской сферы отрицательный опыт был накоплен на I, II этапах, хотя у каждой пятой были разлуки с матерью на первом году жизни. Этап нянчания был поздним, как правило после 10 лет, а в отдельных случаях уже во взрослом возрасте (18–20 лет) или это было общение уже с собственным ребёнком. Стиль материнского поведения матерей был тревожным или регулирующим.

Мы впервые установили два фактора, от которого зависят психологические характеристики женщин с невынашиванием беременности.

- I фактор — благоприятный исход беременности при невынашивании в анамнезе.
- II фактор — количество прервавшихся беременностей (спорадическое или привычное).

Пациентки с однократным самопроизвольным прерыванием беременности характеризовались неадекватными механизмами преодоления стресса по типу гиперреакции на стрессовые события. Для женщин с привычным невынашиванием, напротив, характерна гипореактивность.

Учитывая полученные данные, мы считаем, что психологическая диагностика личностных особенностей, локуса контроля должна быть использована в качестве скринингового метода для прогноза течения данной беременности у женщин с невынашиванием. Более того, мы рекомендуем проводить психокоррекцию на всех этапах лечебного процесса, желательно в предгравидарный период. Психотерапия в данном случае должна быть направлена на работу с личностным конфликтом пациентки в материнской сфере и коррекцию механизмов преодоления стресса.

Резюме

Излишнюю «акушерскую агрессию» в последнее время наблюдают по отношению к беременной вне зависимости от того, к какой группе риска она относится. В условиях информационного бума назначение комплекса препаратов с целью пресловутой

«профилактики» у женщин с низким перинатальным риском (т.е. практически здоровым) — пример необоснованных вмешательств и представляет собой потенциальную угрозу акушерской агрессии.

Диаметрально противоположную ситуацию нередко наблюдают среди женщин с высокой и средней степенью перинатального риска, когда ряд традиционных лечебных мероприятий проводят достаточно поздно, уже при сформировавшейся плацентарной недостаточности и ЗРП.

В настоящее время антенатальные лечебные мероприятия плацентарной недостаточности, осуществляемые, как правило, лишь в III триместре беременности, при сопоставлении с показателями перинатальной и младенческой заболеваемости оказываются неэффективными, а зачастую бесполезными. Неэффективность антенатальной медикаментозной терапии во II и III триместрах беременности обусловлена тем, что нарушение внутриутробного развития начинается на этапе формирования микроокружения эмбриона человека, т.е. экстраэмбриональных структур, опережающих в своём развитии зародыш и эмбрион. Это впоследствии приводит к неполноценному строению и функционированию фетоплацентарной системы в целом.

Таким образом, к основным принципам профилактики развития недостаточности хориального/плацентарного ложа и, соответственно, осложнений беременности следует отнести **раннее, своевременное начало использования традиционных профилактических и лечебных мероприятий** (на этапе первой и второй волн инвазии цитотрофобласта), основанных на следующих принципах:

- рационализация питания (диета белковая, обогащённая полиненасыщенными жирными кислотами);
- витаминотерапия ограниченным количеством препаратов: витамин Е (сумма токоферолов) 400 МЕ, каротиноиды 100 МЕ, фолиевая кислота;
- регуляция деятельности ЖКТ (профилактика и лечение запоров — профилактика избыточной секреции серотонина, продуцируемого обкладочными клетками толстой кишки);
- ацетилсалициловая кислота 60–80 мг;
- коррекция микробиоценоза генитального тракта;
- ГБО (курсы по 10 дней в 6–8, 16–18 нед, 1,3 атм., 30 мин);
- ИРТ;
- физиотерапия;
- фитотерапия;
- психокоррекция.

Литература

1. *Атаева А.Т.* Дневной стационар для беременных женщин. — Ашгабат: Метбугат, 1992. — 128 с.
2. *Базовая М.Ю.* Оптимизация диспансерного наблюдения в ранние сроки гестации женщин с отягощённым акушерским анамнезом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 12 с.
3. *Белушкина Н.Н., Хасан Хамад Али, Северин С.Е.* Молекулярные основы апоптоза // Вопросы биол. мед. и фарм. химии. — 1998. — №4. — С. 15–23.
4. *Вихляева Е.М., Асымбекова Г.У., Андреев К.П. и др.* Российский опыт профилактического применения малых доз аспирина у беременных группы риска развития перинатальной патологии // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. — 1997. — №2. — С. 85–88.
5. *Владимирова Н.Ю.* Дифференцированный подход к прегравидарной подготовке и ведению беременности у женщин с «синдромом потери плода»: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Челябинск, 2007. — 46 с.
6. *Гениевская М.Г., Макацария А.Д.* Антитела к фосфолипидам и невынашивание // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. — 2000. — №1. — С. 44–49.
7. *Гвасалия А.Г.* Клиническое значение запоров при беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 23 с.
8. *Голота В.Я., Радзинский В.Е.* Женская консультация. Библиотека практического врача. Акушерство и гинекология. — Киев: Здоров'я, 1983. — 204 с.
9. *Гродницкая Е.Э.* Фолицин (фолиевая кислота) в профилактике врождённых пороков развития у потомства женщин с сахарным диабетом // Акуш. и гинек. — 2005. — №5. — С. 47–49.
10. *Громова О.А.* Роль витаминов и минералов в акушерской практике. Клинико-фармакологические подходы // Акуш. и гинек. — 2005. — №6. — С. 49–51.
11. *Иванчук И.И.* Роль апоптической гибели лейкоцитов периферической крови в процессах мутагенеза и канцерогенеза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Томск, 1999. — 21 с.
12. *Калашникова Е.П., Фёдорова М.В.* Недостаточность плаценты // Акуш. и гинек. — 1979. — №8. — С. 57–59.
13. *Куценко И.И., Гудков Г.В., Томина О.В.* Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при различной активности аденомиоза // Рос. вестник акушера-гинеколога. — 2003. — Т. 3. — №5. — С. 13–16.
14. *Мамедалиева Н.М., Исенова С.Ш.* Алгоритм ведения пациенток с инфекционным генезом невынашивания // Материалы III Российского форума «Мать и дитя». — 2001. — С. 109–110.
15. *Макацария А.Д.* Тромбофилия и беременность // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. — 1994. — №1. — С. 76–85.
16. *Махмудова А.Р., Хашаева Т.Х., Рамазанова И.В. и др.* Внутриутробное инфицирование как фактор невынашивания беременности // Материалы III Российского форума «Мать и дитя». — 2001. — С. 116–117.

17. *Мурашко А.В., Аль-Сейкал Т.С.* Основы здорового питания беременной женщины // Гинекология. — 2003. — Т. 5. — № 3.
18. *Муратова Ш.Д.* Плацентарная недостаточность при анемии у беременных в климато-географической зоне ТССР // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Ленинград, 1990. — 20 с.
19. *Коломийцева А.Г.* Нетрадиционные методы лечения в акушерстве и гинекологии / Под ред. Коломийцевой А.Г. — Киев: Здоров'я, 1996. — 262 с.
21. *Нетребенко О.К.* Состояние здоровья и питание детей первых двух лет жизни в отдельных регионах России: Дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1997.
22. *Новиков В.С.* Программированная клеточная гибель. — СПб.: Наука, 1996. — 276 с.
23. *Оразмурадов А.А.* Плацентарное ложе матки при анемии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 23 с.
24. *Оразмурадов А.А.* Особенности плацентарного ложа матки при осложнениях беременности и экстрагенитальных заболеваниях: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 47 с.
25. *Оразмурадова Л.Д.* Роль генетических и иммунных факторов в развитии эндометриоидных кист яичников: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 26 с.
26. *Погорелова Т.Н., Друккер Н.А., Длужевская Т.С. Крукиер И.И.* Особенности внутриклеточной регуляции метаболизма плаценты при плацентарной недостаточности // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. — 1998. — №3. — С. 19—21.
27. *Радзинский В.Е.* Биологически активные добавки при беременности: Справочное пособие для врачей. — М., 1996. — 63 с.
28. *Радзинский В.Е.* Биологически активные добавки в лечении гинекологических заболеваний: Справочное пособие для врачей. — М., 1996. — 41 с.
29. *Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А.* Лекарственные растения и биологически активные добавки в акушерстве и гинекологии. //4-е изд. — М.: МЕДпресс, 1997. — 288 с.
30. *Радзинский В.Е., Мельник Ю.В.* Молекулярные и клеточные механизмы адаптивно-гомеостатических реакций плаценты у беременных с ревматическими пороками сердца. Системная-антисистемная регуляция в норме и патологии. — Киев: Вища школа, 1983. — С. 169—172.
31. *Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А.* Лекарственные растения и биологически активные добавки в акушерстве и гинекологии. — М.: Изд-во РУДН, 2002. — 300 с.
32. *Радзинский В.Е., Ордяниц И.М., Оразмурадов А.А.* Женская консультация / Под ред. В.Е. Радзинского. — 2-е изд., перераб. и доп. — Петрозаводск: ИнтелТек, 2007. — 488 с.
33. *Радзинский В.Е., Орлова С.В., Костин И.Н.* Фитогормоны: Клиническая лекция. Часть 1. — М.: Изд-во РУДН, 2003. — 64 с.
34. *Радзинский В.Е., Смальяк П.Я.* Биохимия плацентарной недостаточности. — М.: Изд-во РУДН, 2001. — 275 с.



35. *Репина М.А., Фёдорова Э.Д., Конищева Е.А. и др.* Значение исследования системы гемостаза при беременности в профилактике акушерских кровотечений // Акуш. и гин. — 1991. — №3. — С. 18–22.
36. *Рябцев К.М.* Гипербарическая оксигенация в комплексе профилактики и лечения ранней плацентарной недостаточности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 26 с.
37. *Терехова Н.В.* Клинико-морфологические аспекты плацентарной недостаточности при сахарном диабете: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 24 с.
38. *Фофанова И.Ю.* Современные поливитаминные препараты (обзор литературы) // Гинекология. — 2004. — Т. 6. — №2. — С. 78–83.
39. *Фролов В.А.* О возможной роли лизосом в физиологии и патологии клетки // Бюллетень Сибирского отделения академии медицинских наук СССР. — 1986. — №3. — С. 81–83.
40. *Хотимченко С.А., Спиричев В.Б.* Микронутриенты — важнейший фактор сбалансированного питания // Гинекология. — 2002. — Т. 4. — №3.
41. *Ярилин А.А.* Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме // Патол. физиол. и экспер. терапия. — 1998. — № 2. — С. 38–48.
42. *Arakawa M., Takakuwa K., Honda K. et al.* Suppressive effect of anticardiolipin antibody on the proliferation of human umbilical vein endothelial cells // Fertil. Steril. — 1999. — Vol. 71. — №6. — P. 1103–1107.
43. *Blumenfeld Z., Brenner B.* Thrombophilia-associated pregnancy wastage // Fertil. Steril. — 1999. — Vol. 72. — №5. — P. 765–774.
44. *Chakrabarti S., Bhunia C., Bhattacharya D.K.* The prevalence of antiphospholipid antibodies in cases of recurrent pregnancy loss // Assoc. Physicians. India. — 1999. — Vol. 47. — №5. — P. 496–498.
45. *Giolami A., Zanon E., Zanadi S. et al.* Thromboembolic disease developing during oral contraceptive therapy in young females with antiphospholipid antibodies // Blood Coag. fibrinolysis. — 1996. — Vol. 4. — P. 497–501.
46. *Jishage K., Tachibe T., Ito T. et al.* Vitamin E is essential for mouse placentation but not for embryonic development itself // Biol. Reprod. — 2005. — Vol. 73. — №5. — P. 983–987.
47. *Kerr J.F.R., Wyllie A.N., Currie A.R.* Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // Brit. J. Cancer. — 1972. — Vol. 26. — №2. — P. 239–257.
48. *Nicotera P.* Nuclear Ca^{2+} : physiological regulation and role in apoptosis // Mol. Cell. Biochem. — 1994. — Vol. 135. — №1. — P. 89–98.
49. *Rinkenberger J.L., Horning S., Klocke B. et al.* Mcl-1 deficiency results in peri-implantation embryonic lethality // Genes. Development. — 2000. — Vol. 14. — №1. — P. 23–27.
50. *Steegers-Theunissen R.P.M., Smith S.C., Steegers E.A.P. et al.* Folate affects apoptosis in human trophoblastic cells // Brit. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 107. — №12. — P. 1513–1515.

ГЛАВА IX

ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ В РАННИЕ СРОКИ. БЕЗОПАСНЫЙ АБОРТ

Несмотря на многочисленные программы ВОЗ по охране репродуктивного здоровья и планированию семьи, незапланированная беременность до сих пор представляет собой нерешённую проблему. По данным социологов, **50% всех беременностей — незапланированные, 25% — нежелательные.** Каждый год в мире производят 53 млн аборт. Показатель числа аборт на 1000 женщин фертильного возраста в США равен 21,3, в Великобритании — 14,2, в Финляндии — 11,7, в Нидерландах — 5,3, в России — 45,8.

ВОЗ более 30 лет назад признала аборт серьёзной проблемой здравоохранения многих стран. Аборт, самопроизвольный или искусственный, — одно из наиболее распространённых явлений в акушерской практике; по частоте аборт уступает место лишь деторождению. Ежегодно во всём мире 40–50 млн женщин делают аборт, 78% из них живут в развивающихся странах.

Там, где аборт **узаконены, безопасны и доступны**, реже встречаются осложнения. В странах, где проведение аборт ограничено или услуги по их проведению отличаются низким качеством или вообще недоступны, женщины часто прибегают к небезопасным методам прерывания беременности, что приводит к осложнениям, длительным проблемам со здоровьем или к случаям материнской смертности. На глобальном уровне приблизительно 13% всех материнских смертей обусловлено осложнениями после небезопасного аборт. Помимо того что ежегодно умирают около 70 тыс. женщин, десятки тысяч страдают от долговременных последствий для здоровья, в том числе от бесплодия.

Тем не менее, даже при условии эффективной работы служб планирования семьи, нежелательная беременность всё же может возникнуть вследствие контрацептивной неудачи (в связи с проблемами применения методов контрацепции или невозможностью воспользоваться ими), инцеста или изнасилования. Кроме того, в некоторых ситуациях беременность может представлять угрозу жизни женщины либо её физическому или психическому здоровью.



Таким образом, обеспечение доступа к эффективному и приемлемому обслуживанию по проведению безопасных аборт является важнейшей составляющей удовлетворения потребностей женщин в охране репродуктивного здоровья.

В концепции Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, касающейся охраны репродуктивного здоровья населения в течение ближайших лет, отмечено, что проблема аборт для России имеет национальный характер, особенно на фоне низкой рождаемости. Реализация за последние десятилетия федеральных целевых программ «Планирование семьи» и «Охране репродуктивного здоровья населения» позволила обеспечить последовательное снижение числа аборт (на 1000 женщин фертильного возраста) — от 100,3 в 1991 г. до 35,6 в 2006 г.

Несмотря на современные тенденции снижения частоты аборт в России, искусственное прерывание беременности всё ещё остаётся основным методом контроля рождаемости, а частота аборт в России по-прежнему одна из самых высоких в мире. Более того, увеличивается доля аборт у первобеременных, включая подростков. В 2006 г. каждый десятый аборт был выполнен девочкам в возрасте 14 лет и девушкам 15–19 лет (0,06 и 10,2% соответственно), каждый второй — молодым женщинам 20–29 лет, т.е. в наиболее активном репродуктивном периоде. Негативная тенденция проявляется и в увеличении частоты аборт у подростков до 14 лет на сроке 22–27 нед. Таким образом, медико-социальная значимость аборт в России определяется их высокой распространённостью, значительным удельным вкладом в структуру материнской смертности, гинекологической заболеваемости и, косвенно, в структуру демографических потерь.

Данная ситуация вызывает тревогу и требует разработки на местах комплекса мер, направленных на снижение числа аборт. Одним из важных шагов на пути повышения эффективности мер по снижению числа аборт и обеспечению их безопасности является принятие **Резолюции IV Съезда акушеров-гинекологов России (30 сентября — 2 октября 2008 г.)**, которая определила в качестве приоритетных следующие меры:

- «...с учётом сложившейся демографической ситуации провести изучение состояния репродуктивного здоровья женщин, в т.ч. детей (с привлечением смежных специалистов), определить приоритеты и разработать мероприятия по профилактике, лечению и реабилитации нарушений репродуктивной системы...»;

- «...просить Министерство здравоохранения и социального развития РФ при формировании программы государственных гарантий рассмотреть вопрос о замене для первобеременных хирургического аборта на медикаментозный».

Проблема безопасного аборта приоритетна в работе многих международных организаций, деятельность которых связана с охраной здоровья. В сентябре 2000 г. на Генеральной ассамблее Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO) был одобрен доклад, содержащий рекомендации *Комитета FIGO по этическим аспектам регуляции фертильности*. Суть этих рекомендаций состоит в том, что «...после соответствующего консультирования женщина должна иметь право на проведение медикаментозного или хирургического (инструментального) искусственного аборта» и что «...службы здравоохранения обязаны такие услуги предоставлять, стараясь обеспечить при этом максимальную безопасность».

Аборт, выполненный в I триместре, — одна из самых безопасных хирургических процедур с показателями смертности в развитых странах 1–2 случая на 100 тыс. процедур. Тем не менее, как и при любой хирургической манипуляции, риск осложнений всё же существует. Медикаментозный аборт позволяет значительно снизить общую частоту осложнений и избежать многих рисков хирургического аборта (риски и осложнения анестезиологического пособия, перфорация матки острыми инструментами, инфекции, отсроченные осложнения).

Основываясь на данных доказательной медицины и мировом опыте, ВОЗ в 2004 г. были предложены следующие методы искусственного аборта на ранних сроках беременности («Безопасный аборт», рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики, ВОЗ, 2004 г.).

1. **Медикаментозный метод** с использованием мифепристона и одного из простагландинов. Метод эффективен при сроке до 7 нед аменореи (степень доказательности А) и продолжает оставаться подходящим методом при сроке до 7–9 нед аменореи (степень доказательности А). Адекватное консультирование и последующий уход повышают надёжность и приемлемость данного метода.
2. **Вакуум-аспирация** (электрическая или мануальная) — хирургический метод, приемлемый при сроке беременности 7–12 нед (степень доказательности В).

В настоящее время международные эксперты рассматривают мифепристон как препарат выбора для безопасного аборта в



странах с ограниченными ресурсами здравоохранения, где применение мифепристона может существенно снизить частоту смертельных исходов от внебольничных или «небезопасных» абортов. Медикаментозный аборт значительно расширяет возможности в обеспечении безопасного прерывания беременности, поскольку может быть осуществлён медицинскими работниками в тех лечебных учреждениях, где проведение хирургического аборта по разным причинам невозможно.

Аборт и репродуктивное здоровье

Проблема репродуктивного здоровья в России заключается прежде всего в проблеме абортов. За последние 5–7 лет достигнуты по-настоящему значительные результаты — соотношение родов и абортов достигло 1:1, т.е. на одни роды приходится один аборт, тогда как в недавнем прошлом оно составляло 2:3–2:4. Тем не менее эти цифры чудовищны, поскольку говорят о том, что **на территории РФ в год совершается около 1,5 млн абортов** — больше, чем во всей Европе.

По относительному количеству абортов на 100 тыс. женщин фертильного возраста мы занимаем в Европе печальное третье место с конца после Румынии и Белоруссии. Проблема заключается в том, что несмотря на бесспорное увеличение количества женщин, использующих различные методы контрацепции, частота хирургического прерывания первой беременности остаётся почти неизменной. Вызванные абортом изменения сказываются на здоровье молодой женщины на протяжении всей жизни. **Развивается хронический, как правило, аутоиммунный эндометрит**, приводящий не только к бесплодию, но и к самым разнообразным патологическим процессам в самой матке и в остальных органах репродуктивной системы. Персистирующий эндометрит препятствует нормальному внедрению оплодотворённой яйцеклетки в стенку матки, эмбриогенезу и, в конечном счёте, ведёт к многочисленным осложнениям беременности и родов. Так снижается репродуктивный потенциал страны.

Проблема улучшения репродуктивного здоровья носит не только медико-социальный, но и политический характер. До тех пор пока в стране будет проводиться 1,5 млн абортов, не может быть и речи о преодолении демографического кризиса, которым сейчас озабочено руководство нашей страны. Несмотря на то что мы всей страной

якобы боремся с абортами (якобы — потому что декларируют всегда и всюду: «аборт страшен, аборт вреден, аборт приводит к нежелательным последствиям»), тем не менее в системе обязательного медицинского страхования хирургический аборт остаётся единственным декларированным бесплатным средством регулирования рождаемости. Никаких других методов планирования семьи государственная медицина не предлагает.

Если в России соотношение роды-аборты составляет 1:1, то в США — 2:1, в Европе — 5:1 в среднем. Тем не менее среди подростков эта цифра стабильна во всех странах мира и составляет 1:5. Естественно, роды в подростковом возрасте — не такое большое благо для ещё не окрепшего организма. Об этом хорошо знают те, кто занимается подростковым материнством. Проблемы предохранения от первой нежеланной беременности во всём мире необычайно актуальны. Пути её решения, в первую очередь, надо искать в рациональной контрацепции. В жизни редко бывает, чтобы доминанта рационального сразу же внедрялась в обычную человеческую жизнь. Это относится и к аборту.

Неизвестно почему, несмотря на усилия, в том числе и по бесплатной контрацепции, не достигнута цифра распространения эффективных методов контрацепции среди женщин, а именно 40%. В поисках ответов провели анкетирование, которое показало, что в шести территориях РФ **молодые девушки, прервавшие первую беременность путём хирургического аборта, поступят со следующей беременностью таким же образом.** Некоторые даже объясняют это тем, в частности, что у их матерей, старших сестёр, родственниц, выполнивших много абортов, не было никаких нарушений.

Более того, провели очень интересный, с нашей точки зрения, эксперимент. 70 женщинам после искусственного прерывания первой беременности бесплатно раздали КОК на месяц и предупредили, что если понравится, можно обратиться за следующей пачкой. За второй упаковкой пришли 17 женщин, а за третьей — семь. Ещё раз следует подчеркнуть, что с позиции здравого смысла непонятно, почему женщины отказываются от получения бесплатных безвредных современных контрацептивов и предпочитают нежеланную беременность прерывать методом хирургического аборта.

Сегодня нет времени решать психологические загадки. Перед нами стоит грубый реальный вопрос: что делать? В современных условиях существует единственный выход — не снижать усилий по пропаганде целомудрия, профилактике добрачных связей, уменьшению пос-



тоянных дефлорационных циститов путём оздоровления не только девушек, но и молодых людей. Также следует помнить, **что пока делают аборты, необходимо, чтобы аборт из опасного стал безопасным.**

Альтернативой хирургическому, опасному даже в случае вакуум-эксхолеации плодного яйца, служит медикаментозный аборт. При данном методе также существуют осложнения (безвредных абортов не бывает!), но их на порядок меньше, чем при хирургическом прерывании беременности, особенно первой. В связи с этим в настоящее время с целью улучшения репродуктивного здоровья населения России все борются за замену хирургического аборта медикаментозным. Проблема, как всегда, сугубо материальная. Все понимают достоинства медикаментозного аборта. Это путь, по которому пошёл Китай.

Разработка началась в 1970-х годах, когда компания «Руссель» стала работать над препаратом RU-486 (одна из легенд — название не шифр, просто в фирме «Руссель» лаборатория 86 располагалась на 4 этаже). Таким образом синтезировали антипрогестин, который, уничтожая жёлтое тело беременности, приводил к менструальному аборту.

Менструальный аборт, согласно декларации ВОЗ 1970 г., считался оптимальным методом регулирования рождаемости. При наступлении задержки менструации и беременности и отсутствии желания вынашивать этого ребёнка женщина сама себе вводит какой-нибудь препарат, вследствие чего задержка прекращается, наступает менструация и беременность прерывается. Этот метод считали оптимальным. Надежду возлагали на простагландины, которым прогнозировали большое будущее именно как мощным контрактильным средствам. Предполагали, что достаточно ввести вагинальные шарики или что-то подобное, и женщина избавилась бы от нежелательной беременности. Однако простагландины, по крайней мере современные, не обладают той теоретически рассчитанной возможностью настолько резкого сокращения матки, которое вызвало бы менструальный аборт. В те же годы начал разрабатываться антипрогестин, который впоследствии был назван мифепристоном.

В настоящее время во многих лечебных учреждениях, прежде всего частных, проводят медикаментозные аборты. Они не могут стать вседоступными в силу их дороговизны. С целью экономии миллионов денежных средств на лечение бесплодия, вспомогательные репродуктивные технологии (почему-то на ЭКО не очень сведущие

руководители возлагают надежды на увеличение народонаселения России) достаточно сегодня уберечь девочек-подростков от нежелательных последствий. По официальным данным, 150 тыс. девочек делают аборт в нашей стране, из них ежегодно около 10 умирают. Чтобы этого не было, нужно затратить гораздо меньше деньги в государственном масштабе, тогда и стоимость медикаментозного аборта упадёт. В результате появится абсолютно легитимный, достаточно эффективный способ сохранения репродуктивного здоровья молодёжи, страдающей, в первую очередь, от такой калечащей операции, как хирургический аборт.

Количество девочек и девушек-подростков в стране снижается быстрыми темпами, с 25% в 1987 г. до 18,2% в 2007 г. (см. рис. 2 в Предисловии ко 2-му изданию), соответственно, уменьшается репродуктивный потенциал России. В случае продолжения «абортной агрессии» образца начала третьего тысячелетия депопуляция гарантирована. Именно поэтому в идеале не только у подростков, но и у всех первобеременных, категорически не желающих вынашивать беременность, беременность должна прерываться менее опасным по последствиям и доступным в будущем медикаментозным абортом.

В настоящее время в стране разрешён медикаментозный аборт с помощью антипрогестинов (мифепристона) в сочетании с простагландинами. Это наиболее распространённый и изученный метод медикаментозного прерывания беременности. **Срок гестации не должен превышать 9 нед (63 дня от первого дня последней менструации).** Подробная информация о проведении медикаментозного аборта приведена ниже в разделе «Медикаментозный аборт с применением мифепристона в сочетании с простагландинами». Накоплен большой опыт проведения медикаментозных абортов, а также данные по осложнениям после медикаментозного аборта.

Следует чётко отметить, что за последние 4 года количество осложнений резко пошло на убыль. В настоящее время соотношение осложнённых абортов к нормальным составляет 1:60. Вероятно, по мере работы над этими препаратами появятся новые, ещё более эффективные средства, но самое главное, хирургический метод прерывания беременности должен быть категорически отвергнут, ибо он, как ни одно другое вмешательство, способен искалечить не только здоровье женщины, но и всю её жизнь.

С этой инициативой мы выступали на международном конгрессе по проблемам женского здоровья в апреле 2008 г., где она нашла



горячую поддержку, на Республиканском совещании руководителей служб охраны материнства и детства РФ в июне 2008 г., где это предложение было одобрено ведущими специалистами регионов страны. Мы надеемся, что в ближайшее время хотя бы для первобеременных альтернативой хирургическому аборту станет аборт медикаментозный.

Хирургические методы прерывания беременности на ранних сроках

Хирургические методы связаны с инструментальным удалением продуктов зачатия из полости матки. Этого можно достичь с помощью:

- 1) вакуум-аспирации — удаления плодного яйца за счёт отрицательного давления в системе;
- 2) кюретажа — механического удаления ткани из полости матки.

Оба метода в настоящее время применяют довольно широко. Рассмотрим особенности этих методов.

Вакуум-аспирация — более щадящий метод по сравнению с кюретажем. При задержке менструации до 20 дней возможно выполнение вакуум-аспирации без расширения либо с минимальным расширением цервикального канала (мини-аборт). Такой метод позволяет снизить количество осложнений до 0,4%.

При более поздних сроках беременности, но до 12 нед вакуум-аспирация и кюретаж производятся с расширением цервикального канала. Для этого можно использовать расширители Гегара или специальные одноразовые конические расширители, которые укорачивают время расширения, реже приводят к травматическим осложнениям. Обязательно условие — адекватное обезболивание женщины.

Наиболее серьёзным осложнением, возникающим во время хирургического прерывания беременности ранних сроков, является перфорация матки с повреждением или без повреждения соседних органов и сосудов. По данным различных авторов, частота перфорации составляет от 0,3 до 4,8% всех абортов. Если в стенке матки нет патологических изменений, то перфорация маловероятна даже для начинающего хирурга. Основной причиной прободения служит именно структурная неполноценность эндометрия вследствие воспалительного процесса. Однако если учитывать, что более 25% жен-

шин, прерывающих беременность с помощью искусственного аборта, уже страдают продуктивным эндометритом (Милованов А.П., Кадыров М.К., 1999), легко понять, почему опасность этого осложнения в настоящее время довольно высока.

Для предупреждения ятрогенных причин перфорации матки необходимо соблюдать следующие правила:

- тщательно собрать анамнез для выявления изменений анатомии матки;
- опорожнить соседние органы;
- обязательно провести бимануальное исследование для уточнения положения матки перед выполнением аборта;
- не измерять длину полости матки зондом; достаточно определить направление цервикального канала;
- вводить расширители, соблюдая последовательность их номеров, чуть превышающих размер внутреннего зева;
- при затруднении введения расширителя ввести спазмолитики в шейку матки и через некоторое время повторить попытку, не прилагая усилий;
- использовать кюретки от большего номера к меньшему по мере сокращения и уменьшения объёма полости матки;
- манипулировать «мягкой рукой»;
- выполнять движения строго по средней линии, следя за направлением цервикального канала;
- глубину введения кюретки контролировать левой рукой через переднюю брюшную стенку, для этого пулевые щипцы должен держать ассистент;
- после аборта выполнить контрольное бимануальное исследование.

Существуют убедительные данные о том, что подготовка шейки матки перед абортом может снизить частоту осложнений (перфорации, разрыва шейки матки щипцами, неполной эвакуации содержимого полости матки). С этой целью используют ламинарии или простогландины, вводимые во влагалище (мизопростол, динопростон и др.)

Длина стандартной палочки ламинарии 5–7 см, диаметр 2–3 мм. В связи с гигроскопичностью уже через 3–4 ч после попадания в жидкость ламинария разбухает в поперечнике, достигая максимального расширения (в 3–5 раз) через 24 ч. Важно, что во время расширения цервикального канала до 9–12 мм длина ламинарий после разбухания остаётся прежней. Действие ламинарий на шейку матки обусловлено не только приложением радиальной силы, но и удале-

нием воды из цервикальной стромы. Существуют и синтетические ламинарии из соединений поливинилового спирта и гидрогелевого полимера. Для расширения цервикального канала перед хирургическим абортом в I триместре 1–4–6 ламинариям требуется 6–12–16 ч. Введение производят амбулаторно вечером накануне операции.

При сравнении различных доз мизопростола (200, 400, 600 и 800 мкг вагинально) установлена оптимальная доза 400 мкг для предоперационной подготовки шейки матки до производства вакуум-аспирации в I триместре у первобеременных (но не у повторнобеременных). Мизопростол более эффективен при вагинальном применении, чем при пероральном приёме. Английское королевское общество акушеров-гинекологов рекомендует дозу 800 мкг (4 таблетки по 200 мкг) вагинально за 3–4 ч до операции вакуум-аспирации. Однако доза 400 мкг у 96% женщин приводит к успешной дилатации шейки матки при минимальных побочных эффектах. При повышении дозы увеличивается частота побочных эффектов.

Следует учитывать, что частота осложнений после кюретажа более чем в 2 раза превышает частоту осложнений после вакуум-аспирации (мини-аборта). В исследованиях, посвящённых сравнению двух этих методов, получены достоверные различия в частоте их осложнений.

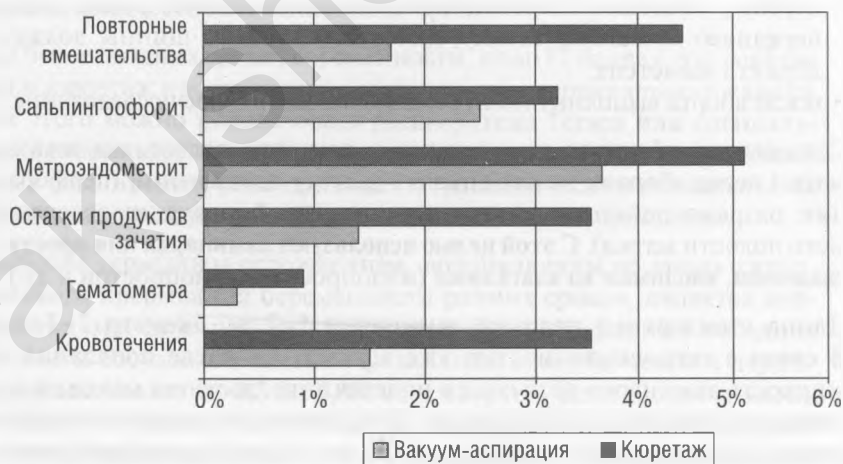


Рис. 9-1. Частота осложнений вакуум-аспирации и кюретажа при мини-аборте (Хабаров С.В., 2002).

Среди осложнений отмечают:

- кровотечение во время операции в 1,5% случаев при вакуум-аспирации и 3,5% — при кюретаже;
- гематометру — 0,3 и 0,9% соответственно;
- остатки продуктов зачатия — 1,4 и 3,5%;
- метроэндометрит — 3,6 и 5,1%;
- сальпингофорит — 2,5 и 3,2%.

Повторные вмешательства потребовались в 1,7 и 4,4% случаев соответственно.

Тем не менее при сроке беременности более 8 нед предпочтителен метод кюретажа.

Довольно простой и эффективный метод удаления содержимого матки и биопсии эндометрия — мануальная вакуумная аспирация, которую наравне с медикаментозным прерыванием беременности и электрической вакуум-аспирацией относят к технологиям безопасного аборта.

Устройство для мануальной вакуумной аспирации представляет собой портативный шприц-аспиратор объёмом 60 см³, снабжённый запорным клапаном, который создаёт вакуум до начала процедуры. Разрежение воздуха эквивалентно таковому при электрической вакуум-аспирации (26 мм рт.ст.), что позволяет использовать шприц-аспиратор при сроках беременности до 8–12 нед. К шприцу подсоединяются гибкие пластиковые канюли диаметром от 3 до 12 мм, обеспечивая возможность бережного (по отношению к эндометрию) удаления содержимого полости матки. Аспиратор удерживает удалённую ткань, что упрощает её обследование и позволяет избежать травмирующей процедуры контрольного кюретажа матки.

Эффективность процедуры, по литературным данным, составляет 99–100%. Доказана высокая эффективность при раннем прерывании беременности, лечении неполного или самопроизвольного аборта, дисфункционального маточного кровотечения, при регуляции менструального цикла. По сравнению с операцией выскабливания стенок матки, метод мануальной вакуумной аспирации даёт меньше осложнений, требует меньше оборудования, а многократное использование аспиратора (до 50 процедур) снижает стоимость каждой процедуры.

Новые технологии позволили усовершенствовать прерывание беременности на ранних сроках. Разработан способ вакуум-кюре-



тажа в амбулаторных условиях под контролем трансабдоминального эхосканирования без расширения канала шейки матки. При этом возможно совмещение механического срезания и аспирационного удаления срезанного материала. Операция выполняется специальными одноразовыми насадками, подключаемыми к отсосу. Применение нового метода позволило снизить количество осложнений: остатки продуктов зачатия — до 1,4%, эндометриты — до 0,4%.

Медикаментозные методы прерывания беременности на ранних сроках

Медикаментозные методы прерывания беременности основаны на применении препаратов различных групп, влияющих на функцию жёлтого тела и сократительную активность матки, что приводит к завершению беременности. Медицинское прерывание беременности считают эффективным в том случае, когда происходит полное изгнание из матки продуктов зачатия без применения хирургического вмешательства. Медикаментозный аборт может быть выполнен после подтверждения факта и срока беременности. Выполнение медикаментозного аборта **не рекомендуют после 9 нед беременности в связи с высокой частотой неудач и маточных кровотечений**. В связи с тем, что успех методов во многом зависит от срока беременности, его лучше подтвердить с помощью трансвагинального УЗИ.

Медикаментозное прерывание беременности требует более внимательного и длительного наблюдения, чем хирургический аборт. После обследования и подписания письменного информированного согласия на манипуляцию женщина принимает в присутствии врача препарат. В некоторых случаях необходимо наблюдение в течение 3–6 ч. В случае, когда выбран комбинированный метод, женщина посещает врача для каждого приёма препарата. Через 4 нед необходимо обследование женщины для подтверждения успешного прерывания беременности.

В случае неэффективности медикаментозного аборта он заканчивается неполным абортом или осложняется кровотечением, вследствие чего выполняется хирургическое прерывание беременности. В некоторых случаях по другим медицинским причинам (неукротимая рвота, интенсивная боль) проводят вакуум-аспирацию.

Методы медикаментозного аборта

Для медикаментозного прерывания беременности в разное время использовали ряд препаратов:

- ингибиторы синтеза прогестерона (мефенамовая кислота);
- синтетические аналоги простагландинов (мизопропростол);
- антипрогестины (мифепристон);
- цитостатики (метотрексат).

Мефенамовая кислота. Использование мефенамовой кислоты имеет историческое значение. Мефенамовая кислота — ингибитор синтеза прогестерона, модифицированный стероид, ингибитор яичниковой и плацентарной 3β -гидроксистероид-дегидрогеназы. Мефенамовая кислота подавляет синтез прогестерона из его предшественника прегненолона. Снижение уровня прогестерона приводит к изгнанию плодного яйца. Мефенамовая кислота эффективна при сроке беременности до 8 нед (56 сут от первого дня последней менструации). Применяли её как для монотерапии, так и в сочетании с вагинальным назначением простагландина E_2 . Мефенамовую кислоту назначали по 200 мг каждые 6 ч в течение 7 дней. Эффективность препарата при монотерапии составляла 84%. При этом рвота отмечалась у 86% пациенток, что и послужило причиной отказа от него. Федеральная служба США по контролю за производством, хранением и реализацией пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств (FDA) не рекомендует мефенамовую кислоту для медикаментозного прерывания беременности.

Применение синтетических простагландинов для прерывания беременности основано на их способности повышать сократительную активность матки. Простагландин E_1 оказывает свое действие путём усиления адренергической передачи на пресинаптическом уровне, что приводит к выделению норадреналина из адренергических окончаний. Также простагландины, как и окситоцин, связываются со специфическими рецепторами на поверхности миоцитов, усиливают выработку кальция в эндоплазматическом ретикулуме и повышают сократительную активность миометрия.

Монотерапия простагландинами. История применения простагландинов началась с применения натуральных препаратов. Однако они были мало устойчивы, обладали низкой специфичностью и плохой переносимостью, в связи с чем от их применения отказались. На



смену натуральным простагландинам пришли их синтетические аналоги. В Европе наибольшее распространение получил сульпростон, однако его применение также было прервано. Причиной тому послужило большое число сердечно-сосудистых осложнений у пациенток (инфаркт миокарда, тяжёлая гипотензия). Наибольшее распространение получили синтетические аналоги простагландина E₁ мизопростол и гемепрост (последний в РФ не зарегистрирован).

В отличие от всех простагландинов, применяемых с целью прерывания беременности, мизопростол стабилен при комнатной температуре и активен при пероральном применении. Период его полувыведения составляет 1,5 ч. Побочные эффекты со стороны ЖКТ мало выражены, однако при пероральном приёме препарата встречаются у трети пациенток. Сведений о наличии опасных побочных эффектов не обнаружено. По данным различных авторов, применение мизопростола возможно до 7–9 нед беременности. Испытывались различные дозировки и режимы его применения от 400 до 3200 мкг. Мизопростол может применяться как перорально, так и вагинально. Эффективность при вагинальном применении выше. Для монотерапии возможно назначение начальной дозы мизопростола 800 мкг интравагинально с последующим применением 400 мкг каждые 3 ч в течение 9 ч либо 800 мкг через 12 ч трижды. Эффективность монотерапии составляет 90–96%, средняя длительность кровянистых выделений — 11,7 сут. В современных исследованиях показана недостаточная эффективность препарата в дозировке 600 мкг.

Некоторые авторы считают мизопростол настолько безопасным, что допускают его приём женщинами самостоятельно без назначения врача, однако мы не можем согласиться с этим мнением.

При неэффективности применения мизопростола и сохранении беременности во время обследования часто обнаруживают пороки развития плода (дефекты черепа, параличи черепных нервов, конская стопа). Вероятно, это объясняется тератогенным эффектом ишемии, вызванной сосудистым спазмом при длительном повышении тонуса матки.

При применении простагландинов достаточно высокий риск возникновения побочных эффектов. Наиболее частые из них боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, сыпь. В анальгезии опиатами нуждались 53% женщин, получивших 5 мг, и 16%, получивших 3 мг гемепроста. В связи с этим необходимо наблюдение в стационаре женщин, получающих более 3 мг гемепроста.

Таким образом, монотерапия простагландинами возможна, однако в связи с высокой частотой побочных эффектов их лучше применять в сочетании с мифепристоном или метотрексатом для снижения дозировки последних. Известны случаи применения простагландинов с тамоксифеном (по 20 мг в течение 4 дней). Эффективность метода составляет 92%.

Антипрогестины (антагонисты прогестерона) — группа соединений, которые обладают выраженным антипрогестагенным действием и способны прервать беременность практически любого срока. Мифепристон — синтетический стероид. Механизм его действия заключается главным образом в блокировании специфических рецепторов прогестерона, что сопровождается постепенным усилением сокращений матки и приводит к прерыванию беременности. Мифепристон обладает большим сродством (в 5 раз) к прогестероновым рецепторам, нежели сам прогестерон. В отличие от прогестерона, димер которого связывается с промоутерными областями многих генов, вызывая изменения в структуре эпителиальных клеток и синтез белков беременности, мифепристон блокирует транскрипцию соответствующих генов, что приводит к некрозу и отторжению плодного яйца. Мифепристон не только связывает рецепторы прогестерона, но и в значительной степени уменьшает его концентрацию в крови. Не исключено, что уменьшение прогестерона в крови под влиянием мифепристона обусловлено его лютеолитическим действием, а также способностью уменьшать концентрацию ХГ в крови. Под влиянием мифепристона происходят также изменения в децидуальной оболочке (гипоплазия, некроз), которые способствуют её отторжению. Особое внимание привлекает способность препарата стимулировать синтез простагландинов в эндометрии. Мифепристон и простагландины действуют на беременную матку как синергисты.

Монотерапия мифепристоном. Эффективность монотерапии мифепристоном изучали в 1982 г. при дозе препарата от 200 до 600 мг однократно. Срок прерываемой беременности не превышал 7 нед. Согласно данному исследованию, успешное прерывание беременности наблюдали в 64–85% случаев. Тем не менее при применении одного лишь мифепристона наблюдали высокую частоту неполного аборта (около 40%). Такая эффективность препарата не позволяет использовать его в широкой медицинской практике для монотерапии. Как правило, препарат применяют в сочетании с одним из препаратов простагландинов.



Применение мифепристона в сочетании с простагландинами — наиболее распространённый и наиболее изученный метод медикаментозного прерывания беременности. Именно эта методика получает в настоящее время в России широкое распространение, в связи с чем мы посчитали необходимым привести подробное описание метода (подробнее см. ниже раздел «Медикаментозный аборт с применением мифепристона в сочетании с простагландинами»).

Применение метотрексата в сочетании с простагландинами. Применение двух данных групп препаратов при прерывании беременности также довольно эффективно. Обычно метотрексат назначают из расчёта 50 мг/м² поверхности тела. Вводят внутримышечно. Применение 60 мг/м² не повышает эффективности метода. Возможно назначение препарата перорально (25–50 мг). Через 3–7 дней после введения метотрексата назначают мизопропрост (800 мкг интравагинально).

Эффективность метода при прерывании беременности до 8 нед составляет 84–97%. Возможно скорое развитие эффекта (завершённый аборт происходит до назначения мизопростола или в течение 24 ч после его назначения) и отсроченное (через 24 ч и более после назначения мизопростола). Скорый эффект составляет небольшую долю от всех положительных исходов прерывания беременности, в 12–35% случаев изгнание плодного яйца происходит на 20–30-е сутки после назначения мизопростола. Средняя продолжительность кровянистых выделений составляет 10–17 сут. Существуют сообщения о возможности применения метотрексата для безопасного прерывания беременности ранних сроков у женщин с рубцом на матке. Интересно клиническое наблюдение, в котором описано лечение шеечной беременности при помощи метотрексата (50 мг внутримышечно + 50 мг непосредственно в плодное яйцо). Изгнание наступило через 35 сут. Мы имеем собственный опыт ведения трёх случаев шеечной беременности в сроке 4–6 нед. На фоне введения 40 мг метотрексата внутримышечно через день и 40 мг в плодное яйцо достигнут желаемый эффект. При этом эмбрион погибал сразу после введения препарата в плодное яйцо, а ворсины хориона рассасывались в течение 17–30 дней.

Сведения о побочных эффектах описываемого метода противоречивы. По данным различных авторов, побочные эффекты мизопростола проявляются чаще при его использовании совместно с метотрексатом. Тошноту отмечают 3–66% женщин, рвоту — 2–25%, диарею — 3–52%, катаральные явления — 8–60%, боль — 40–90%. Описаны специфические для метотрексата осложнения. Так, у 5% пациенток диагности-

рованы стоматиты, изъязвления слизистой оболочки полости рта. Это связано с тем, что метотрексат подавляет активность всех делящихся клеток, а постоянный процесс репарации слизистой оболочки полости рта требует интенсивного деления её клеток.

Метотрексат оказывает выраженное цитотоксическое влияние на трофобласт, что приводит к высокой частоте уродств плода при его применении. В основном поражаются конечности (укорочение конечностей, отсутствие пальцев). В одном из исследований было выявлено поражение 6 из 13 плодов сроком до 10 нед. При неудаче медикаментозного аборта необходимо хирургическое опорожнение матки.

Во время лечения метотрексатом нельзя применять фолиевую кислоту.

Сравнительная эффективность различных методов медикаментозного аборта приведена в Приложении 2.

Медикаментозный аборт с применением мифепристона в сочетании с простагландинами

Применение сочетания двух препаратов — мифепристона и мизопростола — с целью медикаментозного аборта находит во всём мире в целом и в России в частности всё более широкое применение. И хотя в наши дни медикаментозное прерывание беременности приемлемо для большинства стран мира, для основной массы российских специалистов оно не является рутинным и выполняется в ограниченном числе лечебных учреждений.

Именно поэтому мы посчитали необходимым привести подробные сведения по организации медико-консультативной помощи женщинам при искусственном прерывании беременности медикаментозным методом, включая общие и частные аспекты применения мифепристона–мизопростола, консультирование, протокол, оказание медико-психологической помощи в процессе аборта и после него, выбор метода контрацепции.

Медикаментозный аборт с применением мифепристона разрешён в Российской Федерации при сроках беременности, не превышающих 42 дней аменореи. Для использования этого метода в России официально доступны препараты мифепристона (например, «Пенкрофтон») и мизопростола*.

* В настоящее время в России зарегистрированы два препарата мизопростола для медикаментозного прерывания беременности — «Мизопростол» и «Миролют».



Лекарственные средства

Мифепристон (например, «Пенкрофтон») — синтетический 19-норстероид, специфически блокирующий рецепторы прогестерона и глюкокортикоидов. Он активен при пероральном введении, его пиковое содержание в плазме крови достигается менее чем через 2 ч после приёма. Период полувыведения из плазмы крови составляет 26–48 ч.

Механизм прерывания беременности в ранние сроки (в начале I триместра) под влиянием мифепристона до конца не установлен, хотя высказываются предположения о том, что мифепристон блокирует прогестероновые рецепторы в железистых клетках эндометрия, что изменяет метаболизм простагландинов. Под влиянием мифепристона предотвращается децидуализация эндометрия, возникают структурные изменения в капиллярах децидуальной оболочки на ультраструктурном уровне, развивается децидуальный некроз, что приводит к маточному кровотечению и, на фоне отделения хориона от стенок матки, к отторжению имплантированного эмбриона.

Мифепристон примерно в 5 раз повышает чувствительность матки к аналогам простагландинов. Этот эффект, развивающийся через 24–48 ч, положен в основу схемы раннего медикаментозного аборта, при которой через 36–48 ч после перорального приёма мифепристона вводят аналоги простагландинов (мизопростол).

Мифепристон также вызывает размягчение и раскрытие шейки матки, увеличивает продукцию простагландинов, повышающих сократительную активность миометрия. Так как мифепристон является антипрогестином, его эффективность выше на более ранних сроках, когда прогестерон присутствует в небольших концентрациях.

Мизопростол — синтетическое производное простагландина E₁. Он индуцирует сокращение миометрия и расширение шейки матки. Способность мизопростола стимулировать маточные сокращения облегчает раскрытие шейки и удаление содержимого полости матки.

Инструкции по применению препаратов мифепристона и мизопростола представлены в Приложениях 3 и 4.

Эффективность метода

Эффективность метода — частота полного опорожнения полости матки при проведении медикаментозного аборта без необходимости хирургического вмешательства. Эффективность применения

мифепристона—мизопростола на ранних стадиях I триместра очень высока и составляет, как правило, 95–99%. Вместе с тем показано, что снижение дозы мифепристона до 200 мг и режимы применения не влияют на его эффективность.

Изгнание продуктов зачатия после приёма мифепристона, до применения мизопростола, отмечают менее чем у 5% женщин; у большинства женщин изгнание происходит в течение 24 ч после приёма мизопростола, однако иногда для полного завершения аборта требуется до 2 нед.

Безопасность

В контролируемых условиях медикаментозное прерывание беременности на ранних сроках с применением мифепристона—мизопростола абсолютно безопасно. Во время обширных клинических испытаний, проводимых с 1982 г., не было зарегистрировано каких-либо серьёзных долгосрочных рисков/эффектов, связанных с приёмом мифепристона; такие эффекты кажутся маловероятными в связи с кратковременностью воздействия препарата. Исследования показывают, что мифепристон метаболизируется очень быстро: три четверти дозы выводятся из организма женщины в течение 2 дней.

При исследованиях на животных введение мифепристона не влияло на частоту дефектов развития. Однако препарат проникает через плацентарный барьер, а данные, подтверждающие полную безопасность мифепристона применительно к последующей беременности и будущему плоду, отсутствуют. В связи с этим во многих странах при неудаче медикаментозного метода и сохранении беременности принято проводить хирургический аборт.

Более подробная информация о побочных эффектах и осложнениях приведена на с. 422.

Дополнительная информация для принятия решения о проведении медикаментозного аборта

Внематочная беременность. Медикаментозный аборт не наносит вреда здоровью женщины, но и не прерывает внематочную беременность. Для установки диагноза необходимо тщательное обследование (обнаружение плодного яйца в полости матки). При выявлении внематочной беременности следует направить пациентку на соответствующее лечение.



Тератогенный эффект. В редких случаях (1–2%) у женщин уже после приёма лекарств, вызывающих медикаментозный аборт, возникают вопросы о возможности продолжения беременности. Данные о тератогенности мифепристона отсутствуют, однако тератогенное действие доказано у мизопростола. В связи с этим, несмотря на достаточно низкий риск развития врождённых пороков, в случае неудачного исхода медикаментозного аборта его в обязательном порядке завершают хирургическим путём. Если женщина решает сохранить беременность после применения мизопростола, её нужно информировать о вероятности возникновения у ребёнка врождённых пороков развития.

Фертильность. Медикаментозный аборт не влияет на фертильность женщины. Она может забеременеть уже в следующем после проведённого аборта менструальном цикле.

Тяжёлая форма анемии. Хотя медикаментозный аборт сопровождается более длительным кровотечением, чем хирургический, общий объём кровопотери и снижение уровня гемоглобина, как правило, в обоих случаях незначительны. Анемию не считают противопоказанием для медикаментозного метода прерывания беременности; при тяжёлой форме анемии её лечение необходимо начать сразу после установления диагноза.

Кормление грудью. Какое-либо неблагоприятное воздействие на грудного ребёнка мифепристона или простагландинов, используемых для медикаментозного аборта, не установлено. Учитывая, что используется всего несколько доз и препараты быстро метаболизируются в организме, маловероятно, что они проникнут в грудное молоко в достаточном количестве. В связи с этим рекомендуют воздерживаться от кормления грудью в течение нескольких часов (по меньшей мере 3 ч) после приёма каждой дозы препарата.

Доступ к получению неотложной помощи. Хотя серьёзные осложнения, требующие оказания экстренной медицинской помощи или переливания крови, возникают крайне редко, необходимо обеспечить возможность экстренного направления пациентки в специализированные медицинские центры.

Посещение клиники для контрольного обследования. Назначая медикаментозный аборт, врач должен быть уверен, что женщина понимает важность контрольного обследования. Если женщина не хочет или не сможет прийти для контрольного обследования, ей нужно предложить альтернативу безопасного прерывания беременности.

Приемлемость метода

В странах, где разрешено применение медикаментозного аборта, метод пользуется популярностью. Более половины аборт в разрешённые сроки выполняется с помощью мифепристона в Шотландии (61%), во Франции (56%), в Швеции (51%). После разрешения мифепристона в США (2000 г.) в течение 2 лет им воспользовались более 100 000 женщин, а за первые 8 месяцев 2002 г. по сравнению с 2001 г. продажи препарата выросли на 36%.

В целом исследования показали, что медикаментозный аборт удобен как для женщин, так и для медицинских работников. Так, исследования, проведённые в Китае, на Кубе, Индии, Вьетнаме и Тунисе, свидетельствуют о том, что 90% женщин были «довольны» и «очень довольны» результатами медикаментозного аборта.

Во Франции женщины, выбравшие медикаментозный аборт, оказались «очень удовлетворены» в 92–95% случаев (Госпиталь Бруссе, Париж). Среди причин, по которым они выбрали медикаментозный аборт, пациентки называли такие: возможность аборта в ранние сроки; метод производит впечатление естественного; отсутствие хирургического вмешательства и/или анестезии; женщина сама может контролировать процесс; в большей степени обеспечивается конфиденциальность (этот фактор особенно ценится женщинами).

Исследования, проведённые во Франции, Шотландии и Швеции, показали, что 60–70% женщин, не имеющих противопоказаний к медикаментозному аборту, при возможности выбора отдали бы предпочтение именно этому методу.

Условия для выполнения медикаментозного прерывания беременности

- Медикаментозный аборт должны проводить подготовленные специалисты.
- В ЛПУ должны быть обеспечены условия для оказания в случае необходимости круглосуточной экстренной медицинской помощи (малая операционная с оборудованием для выполнения вакуумной аспирации и/или кюретажа; наркозно-дыхательная аппаратура) либо должна быть возможность направлять пациентку в другие учреждения, где ей эта помощь может быть предоставлена.
- В ЛПУ, предлагающем искусственное прерывание беременности методом медикаментозного аборта, должна быть возможность проведения УЗИ или своевременного направления на него. УЗИ



может понадобиться для обследования перед абортom, особенно при подозрении на наличие внематочной беременности. Тем не менее УЗИ не является обязательным компонентом обследования перед абортom (степень доказательности А). Эхографию следует использовать для подтверждения факта беременности и уточнения её срока, если данные объективного обследования не соответствуют сроку беременности, подсчитанному на основании первого дня последней менструации.

- При обсуждении с пациенткой вероятного медикаментозного прерывания беременности необходимо изучить анамнез женщины и исключить состояния и заболевания, при которых имеются медицинские противопоказания к прерыванию беременности медикаментозным методом.
- Учитывая особенности проведения медикаментозного аборта, необходимо тщательное консультирование пациентки; обязательно подписание пациенткой информированного согласия на проведение медикаментозного аборта (см. Приложение 3).

Критерии использования метода

Показание для медикаментозного аборта — маточная беременность раннего срока. В России применение мифепристона разрешено только до 42 дней аменореи. Вместе с тем, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, использование этого метода возможно до 63 дней аменореи (степень доказательности В).

Противопоказания для медикаментозного аборта

- Внематочная беременность или подозрение на неё.
- Хроническая недостаточность надпочечников.
- Длительная глюкокортикоидная терапия.
- Нарушения свёртываемости крови и лечение антикоагулянтами.
- Наследственная порфирия.
- Присутствие внутриматочного средства в полости матки (перед проведением медикаментозного аборта внутриматочное средство нужно удалить).
- Аллергические реакции на мифепристон или мизопростол.

Технология метода

Обследование перед абортom

Факт беременности устанавливают на основании гинекологического/физикального обследования, во время которого, кроме срока

беременности, определяют положение матки и состояние придатков, а также оценивают наличие признаков инфекции. В определённых случаях дополнительно может понадобиться проведение УЗИ и определение β -субъединицы ХГЧ.

Перед прерыванием беременности необходимо провести комплексное лабораторно-инструментальное обследование.

Определение концентрации гемоглобина или оценка гематокрита всем женщинам, особенно при наличии клинических признаков или анамнеза анемии.

Определение группы крови и резус-принадлежности с последующим введением при необходимости иммуноглобулина анти-D. Иммуноглобулин анти-D показан всем неизоиммунизированным (в крови ещё отсутствуют антитела к резус-фактору) резус-отрицательным женщинам. Введение иммуноглобулина нужно зарегистрировать в медицинской документации. В случае, если женщина отказывается от введения иммуноглобулина анти-D, отказ должен быть оформлен письменно и заверен подписью женщины. Иммуноглобулин анти-D следует вводить в момент применения простагландина.

Анализ крови на реакцию Вассермана*, **ВИЧ-инфекцию***, **вирусные гепатиты*** в соответствии с клиническими стандартами и по показаниям.

Бактериоскопическое исследование* мазков из влагалища, цервикального канала и мочеиспускательного канала. В соответствии с данными доказательной медицины, бактериоскопия не является высокоспецифичным и чувствительным методом, поэтому в целом ВОЗ бактериоскопию не рекомендует.

Вопрос об искусственном прерывании беременности на фоне острых инфекций решают в индивидуальном порядке (приказ МЗ РФ №302 от 28.12.1993 г.). Профилактика и лечение инфекций снижают заболеваемость воспалительными заболеваниями органов малого таза после искусственного аборта. В связи с этим подготовку к прерыванию беременности нужно проводить с учётом стратегии снижения послеабортного инфекционного риска. Мероприятия в рамках этой стратегии сводятся к назначению антибиотиков в профилактичес-

* Анализы не входят в число необходимых перед медикаментозным абортom. Однако у пациентки, прерывающей беременность этим методом, существует риск завершения аборта хирургическим путём. В связи с этим целесообразно обследовать женщину как перед хирургической процедурой.



ких целях и обследованию на наличие ИППП с последующим лечением выявленных случаев.

Рутинное назначение антибиотиков перед абортom значительно снижает риск инфицирования. При наличии клинических признаков инфекции женщине нужно начать лечение и прервать беременность медикаментозным методом.

Рекомендуемые схемы профилактики антибиотиками:

- а) метронидазол 1 г ректально во время аборта + доксициклин 100 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней сразу после аборта либо
- б) азитромицин 1 г перорально в день аборта + метронидазол 1 г ректально во время аборта.

Цитологическое исследование шейки матки показано, если его не проводили в течение последнего года. Если цитологическое исследование проводят непосредственно в момент прерывания беременности, то нужно предусмотреть возможность информирования женщины о результатах цитологии и, при необходимости, приглашения её для дальнейшего обследования и лечения.

Ультразвуковое исследование. УЗИ перед искусственным абортom не относят к числу строго обязательных методов (степень доказательности С). Тем не менее ЛПУ, в которых проводят прерывание беременности, должны в случае необходимости иметь возможность провести или оперативно направить на это исследование, особенно если:

- а) наличие беременности вызывает сомнение;
- б) имеется несоответствие между хронологическим и клиническим сроком беременности;
- в) есть подозрение на внематочную беременность;
- г) есть сопутствующие гинекологические заболевания (например, миома матки, аномалии и др.);
- д) имеется подозрение на наличие внутриматочного контрацептива;
- е) нельзя исключить неполное опорожнение полости матки.

Медицинская документация

Сведения о прерывании беременности ранних сроков, проведённом в амбулаторных условиях, заносятся в «Медицинскую карту амбулаторного больного» (форма 025/у) и «Журнал записей амбулаторных операций» (форма 69/у).

Консультирование в связи с медикаментозным абортом

Консультирование перед проведением аборта необходимо для предоставления информации пациентке в соответствии с её эмоциональным состоянием и поддержки её выбора.

В ряде лечебных учреждений консультирование для принятия решения также является целью общего консультирования — оно помогает женщинам сделать выбор, включая прерывание или пролонгирование беременности.

В большинстве случаев женщины, обратившиеся для проведения аборта, уже приняли окончательное решение. Тем не менее персонал, проводящий консультирование, должен быть готов спросить пациентку, является ли её решение о прерывании беременности окончательным. Кроме того, в лечебных учреждениях, где возможно проведение медикаментозного и хирургического аборта, консультанты должны быть готовы помочь женщине сделать выбор и поддержать её в этом выборе. Консультирование проводят врачи и средний медицинский персонал с соответствующей подготовкой.

Протокол консультирования женщины в связи с медикаментозным абортом приведён в Приложении 4.

Особенности консультирования женщин, выбравших медикаментозное прерывание беременности, до аборта

При медикаментозном аборте процессу консультирования нужно уделять особое внимание в силу специфичности метода и особой автономности женщины в этом процессе.

- Женщине следует сообщить о том, что при медикаментозном аборте требуются три визита к врачу. Обязательно нужно зафиксировать её согласие трижды посетить врача.
 1. Первое посещение — для приёма мифепристона.
 2. Второе посещение — для приема простагландина, через 36–48 ч после первого посещения.
 3. Третье посещение — для проверки полноты прерывания беременности, через 10–14 дней после первого посещения.
- Женщину следует проинформировать об эффективности, побочных эффектах и рисках метода, в частности о возможном кровотечении, о тератогенном риске медикаментов и о том, что в случае неудачи медикаментозного метода беременность будет прервана хирургическим методом.



- Пациентку необходимо ознакомить с порядком приёма лекарственных средств и обсудить побочные эффекты и возможные осложнения, объяснить, что следует делать в случае их возникновения.
- Женщину нужно предупредить об очень незначительной вероятности того, что она увидит продукты зачатия.
- Всем пациенткам необходимо выдать письменные рекомендации, включая информацию о возможных методах контрацепции.
- Следует получить согласие пациентки на прерывание беременности хирургическим методом, если медикаментозный окажется неэффективным. Образец формы информированного согласия представлен в Приложении 1.

Протокол медикаментозного аборта с применением мифепристона и простагландина

Представленный ниже протокол принят в большинстве лечебных учреждений.

А. Доза, время и способ применения

Доза мифепристона. В настоящее время в России для медикаментозного прерывания беременности зарегистрировано применение мифепристона в дозе 600 мг. Многочисленными исследованиями, проведёнными под эгидой ВОЗ, доказано, что доза 200 мг настолько же эффективна, как и первоначально использовавшаяся доза 600 мг. Применение малой дозы может значительно снизить стоимость метода.

Доза и время приёма мизопростола. В большинстве европейских стран, США и Южной Африке рекомендуемая доза мизопростола составляет 400 мкг перорально. Назначение повторных доз мизопростола повышает эффективность метода в тех случаях, когда у женщин не произошло полного изгнания продуктов зачатия в первые 24 ч, изгнание оказалось неполным либо началось сильное кровотечение.

Мизопростол назначают через 24, 36 или 48 ч после приёма мифепристона. Расширение временного диапазона приёма мизопростола позволяет пациентке выбрать удобное для себя время посещения лечебного учреждения, что увеличивает гибкость медикаментозного метода.

Способ применения

Мифепристон принимают перорально.

Мизопростол в России принимают перорально. Вместе с тем возможны альтернативные способы введения (вагинальный, ректальный,

буккальный и сублингвальный), при этом нужно учитывать, что пероральный приём мизопростола эффективен до 7 нед беременности, а в сроки 7–9 нед предпочтителен сублингвальный, буккальный или вагинальный способ введения.

Б. Визиты к врачу

В зависимости от ряда факторов женщине, принявшей решение сделать медикаментозный аборт, необходимо приходить к акушеру-гинекологу два, три или четыре раза. Большее число визитов определяется особенностями клинического течения медикаментозного аборта и психоэмоционального состояния у конкретной женщины, выраженностью побочных эффектов и необходимостью экстренной медицинской помощи при развитии осложнений.

Первый визит

Во время первичного приёма подтверждают факт беременности и уточняют её сроки; проводят необходимое лабораторное обследование, включая оценку гематокрита и определение концентрации гемоглобина, резус-принадлежности; измеряют артериальное давление и оформляют медицинскую документацию.

Женщине рассказывают о возможности прерывания беременности методом вакуум-аспирации и медикаментозным методом и, в случае согласия на медикаментозный аборт, дают мифепристон.

В каждом лечебном учреждении может быть принят собственный протокол обследования; в ряде учреждений все вышеперечисленные обследования могут проводиться за два визита. В целом важно, чтобы женщина знала о том, что с ней будут делать во время каждого визита, и имела возможность задавать вопросы и обсуждать волнующие моменты. Во время первого визита также есть время для обсуждения методов дальнейшей контрацепции.

Приём мизопростола дома. Если протоколом предусмотрен приём мизопростола дома, нужно убедиться, что женщина чётко знает, когда принять мизопростол, что она может после этого почувствовать и каким образом она может связаться с клиникой при возникновении затруднений или вопросов.

В ряде исследований показано, что приём мизопростола в домашних условиях (перорально или вагинально) безопасен, эффективен и приемлем во многих случаях. Если в лечебном учреждении принят



подобный протокол, женщина может по желанию повторно прийти и принять мизопростол в клинике.

Обезболивание — важный аспект проведения медикаментозного аборта, и каждое учреждение, предлагающее этот метод, должно иметь стандарты применения обезболивающих средств. Женщины по-разному переносят боль и реагируют на обезболивающие препараты, поэтому желательно использовать анальгетики самых разных видов.

Всех женщин информируют относительно **возможных побочных эффектов**, а также о том, что следует предпринять, если они появятся. У пациентки должна быть информация о том, куда ей обращаться при возникновении осложнений (например, при сильном кровотечении). Желательно, чтобы в течение всего периода медикаментозного аборта женщина имела возможность телефонного контакта с лечащим врачом для консультаций по поводу своего состояния.

После консультирования и обследования назначают мифепристон в дозе 600 мг (3 таблетки по 200 мг) однократно внутрь в присутствии врача.

Если у пациентки в течение 1 ч после использования мифепристона возникла рвота, то препарат дают повторно в той же дозе. Если женщина пришла на первый визит уже с жалобами на тошноту и рвоту (проявлениями раннего токсикоза беременных), то перед использованием мифепристона следует внутримышечно ввести 2 мл метоклопрамида.

После приёма мифепристона некоторое время женщина должна находиться под наблюдением врача. Обычно бывает достаточно 2 ч, после чего пациентку можно отпустить домой.

У некоторых женщин в первый день после применения мифепристона возникают кровяные выделения, а полный аборт происходит у 5% пациенток.

Второй визит

Через 36—48 ч после применения мифепристона пациентка приходит в лечебное учреждение повторно для приёма простагландинов.

В начале беседы нужно ответить на вопросы женщины и обсудить её самочувствие после приёма мифепристона. Очень важно рассказать о том, что будет происходить после повторного визита. Важно помочь женщине понять, чего ей следует ожидать, включая сокращения

матки, обильные кровяные выделения, тошноту и обнаружение тканой плодной яйца. Установить контакт с пациенткой легче, если при каждом визите приём ведёт один и тот же специалист.

Мизопростол назначают внутрь в дозе 400 мкг перорально, после чего осуществляют динамическое наблюдение за пациенткой в течение 3–4 ч. Во многих странах в протоколах медикаментозного аборта допускается применение мизопростола в домашних условиях (преимущества — большая конфиденциальность, снижение стоимости метода). Если мизопростол назначают перорально, женщине нужно объяснить, какую дополнительную дозу она должна принять дома.

После приёма мизопростола у большинства женщин возникают кровяные выделения из половых путей. Если за время наблюдения выделения не появились, мизопростол в дозе 400 мкг назначают повторно. Таким образом, общая доза мизопростола составляет 400–800 мкг.

При прерывании беременности на ранних сроках медикаментозным методом возникает менструальноподобная реакция, которая может быть обильнее и продолжительнее обычного менструального кровотечения.

Начало появления кровяных выделений может сопровождаться некоторыми прогнозируемыми и устранимыми симптомами. Большинство пациенток (85%) не предъявляют каких-либо жалоб.

Во многих лечебных учреждениях пациентки остаются под наблюдением на 3–4 ч после приёма мизопростола, и у многих в течение этого времени происходит выкидыш. В клинике для этого должна быть оборудована специальная комната. Это может быть индивидуальная комната с кроватью и комнатой отдыха или, что более распространено, комната с несколькими кроватями и туалетом. Женщине необязательно находиться в постели, возможно, ей будет удобнее ходить или сидеть. На этот период женщину необходимо обеспечить спазмолитиками и обезболивающими препаратами.

Если несколько женщин принимают мизопростол в один день, они могут находиться вместе в одной комнате. В течение этого времени врач или консультант должны быть где-нибудь поблизости, если у женщины возникнут вопросы или будет необходима помощь для облегчения тошноты, рвоты или болезненных сокращений матки.



Во время второго визита можно обсудить методы контрацепции при условии, что женщина хорошо себя чувствует как физически, так и морально. Если женщина уже выбрала метод контрацепции, следует ответить на дополнительные вопросы и обсудить с ней время начала приёма контрацептива. Если женщина ещё не приняла решение о методе контрацепции, то нужно помочь ей выбрать оптимальный способ.

Перед уходом из клиники в соответствии с некоторыми протоколами женщину необходимо повторно осмотреть. В ряде случаев плодное яйцо может задержаться в шейке матки, и его можно удалить пальцами. Важно сообщить женщине о том, что у неё произошёл выкидыш, если врач уверен, что чётко идентифицировал плодное яйцо.

Пациентка уходит домой со всей необходимой информацией и выбранным методом контрацепции.

Как уже было сказано выше, уходя из клиники после второго визита, пациентка должна хорошо представлять следующие моменты.

- Что она будет ощущать после приёма мизопростола.
- Когда нужно прийти повторно или самой принять дополнительную дозу мизопростола в зависимости от протокола.
- Чего ожидать независимо от того, произошёл выкидыш или нет, и на что обратить внимание, если выкидыш произойдёт вне клиники.
- Настораживающие симптомы.
- С кем можно связаться, если возникнут вопросы или понадобится срочная медицинская помощь.
- Какие обезболивающие препараты можно принимать.
- Нельзя: пользоваться тампонами, принимать ванну и иметь вагинальные половые контакты.
- Что делать с плодным яйцом, если выкидыш произошёл вне клиники.
- Какие чувства она может испытывать в процессе аборта.
- Необходимо убедиться, что у пациентки сохранилась информация после прошлого визита, и, если необходимо, оставить информацию снова:
 - о числе прокладок (как контроль за кровотечением);
 - контактные телефоны при возникновении вопросов или осложнений;
 - дата следующего визита;
 - письменная информация о методе прерывания беременности, наиболее распространённых побочных эффектах и осложнениях;
 - запись врача о принятых препаратах для медикаментозного аборта, если потребуется лечение осложнений в других лечеб-

ных учреждениях;

- о презервативах и/или других контрацептивных препаратах (в т.ч. полученных во время визита), которые женщина может использовать после завершения аборта.

Контрольный визит

Третий визит в лечебное учреждение (на 10–14-й день после первого) нужен для оценки эффективности медикаментозного прерывания беременности. Кроме того, следует убедиться, что у женщины есть вся необходимая информация и она остановила свой выбор на каком-либо методе контрацепции.

Оценка клинической эффективности медикаментозного аборта проводится по данным динамического наблюдения за состоянием пациентки через 10–14 дней после приёма мифепристона. Если пытаться оценивать завершенность аборта раньше, возрастёт частота хирургических вмешательств, так как у части женщин аборт завершается в течение нескольких недель.

Критерии эффективности метода

- Нормальные размеры матки, отсутствие болезненных ощущений; возможны незначительные слизисто-кровянистые выделения; либо
- отсутствие плодного яйца или его элементов в полости матки по данным УЗИ; либо
- снижение концентрации β -субъединицы ХГЧ в периферической крови*.

Если установлено, что беременность продолжает развиваться, необходимо проконсультировать женщину и подготовить её к проведению вакуум-аспирации. Если экспульсии плодного яйца не произошло, но беременность не развивается (т.е. у эмбриона отсутствует сердцебиение), нужно рассказать женщине о различных вариантах дальнейшего наблюдения в зависимости от принятого в клинике протокола. Возможна выжидательная тактика (плодное яйцо может самостоятельно выйти через некоторое время), также можно выполнить вакуум-аспирацию. Если по протоколу клиники принято

* Содержание β -ХГЧ в крови после успешного медикаментозного аборта должно быть менее 1000 МЕ/л через 2 нед после приёма мифепристона. Время, необходимое для достижения очень низкого уровня β -ХГЧ (ниже 50 МЕ/л), непосредственно связано с его начальным уровнем. Повышение уровня β -ХГЧ может указывать на продолжающуюся беременность. Если уровень β -ХГЧ снижается на 50% через 24 ч, то беременность, скорее всего, прервана.



удалять оставшееся плодное яйцо, следует дать женщине соответствующие разъяснения.

Если пациентка не выбрала метод контрацепции в предшествующие визиты, контрольный визит — хорошая возможность для обсуждения и выбора метода контрацепции. Следует убедиться в том, что женщина знает, как она может получить выбранное средство контрацепции, или, если возможно, предоставить его.

Лечебное учреждение должно предоставить пациенткам возможность связываться с медицинскими работниками при развитии побочных эффектов и возникновении вопросов. Каждая женщина должна уходить после контрольного посещения врача с чётким осознанием того, что аборт полностью завершён.

Таблица 10-1.

Медикаментозный аборт: протокол и динамическое наблюдение

Посещение	Время посещения	Мероприятия
Первое посещение		Установление диагноза маточной беременности сроком не более 6 нед (42 дня аменореи). Получение информированного согласия пациентки. Приём мифепристона (600 мг <i>per os</i>) Возможно обсуждение методов контрацепции
Второе посещение	Через 36–48 ч после приёма мифепристона	Приём мизопростола 400 мкг <i>per os</i> . Через 4 ч возможен повторный приём 400 мкг мизопростола Возможно обсуждение методов контрацепции
Третье посещение	Через 10–14 дней от приёма мифепристона	Оценка эффективности медикаментозного прерывания беременности (УЗИ, осмотр). Консультирование по использованию средств контрацепции (оральные контрацептивы нужно назначать в день приёма мизопростола либо на следующий день)

Побочные эффекты и осложнения

Побочные эффекты

Побочные эффекты в большинстве своём ожидаемы и легко устранимы. Все женщины должны быть проинформированы о возможных побочных эффектах, а также о том, какие меры необходимо

предпринять для их устранения. В редких случаях при побочных эффектах может понадобиться вмешательство врача.

Большинство пациенток (85%) не предъявляют каких-либо жалоб. После приёма мифепристона у 2–10% женщин могут возникать дискомфорт, слабость, головная боль, тошнота, рвота, головокружение, повышение температуры тела, диарея. Как правило, эти проявления выражены незначительно и быстро проходят, в большинстве случаев не требуя медицинской помощи. Допустимо применение симптоматической терапии.

Тошнота и рвота. Тошноту отмечают приблизительно половина женщин, рвоту — менее трети женщин. Эти симптомы связаны как с самой беременностью, так и с препаратами, назначаемыми для медикаментозного аборта. Как правило, тошнота и рвота проходят через несколько часов после приёма мизопростола.

При возникновении рвоты в течение 1 ч после приёма мифепристона его следует принять повторно в той же дозе. Если у пациентки есть проявления раннего токсикоза беременности, то перед приёмом препарата следует принять 1 таблетку либо ввести внутримышечно 2 мл метоклопрамида, а через 30 мин, после лёгкого завтрака, принять мифепристон.

Диарея связана с приёмом сокращающих средств (стимуляция моторики кишечника). Этот побочный эффект возникает редко, носит кратковременный характер, самостоятельно проходит. Необходимости в лечении нет.

Боль. Характер и выраженность боли сильно варьируют в зависимости от эмоционального типа личности и порога болевой чувствительности. Если пациентка принимает мизопростол или другой простагландин, необходимо рекомендовать ей приём обезболивающих препаратов, а также дать другие рекомендации по снижению интенсивности болевых ощущений. Женщины по-разному переносят боль и реагируют на обезболивающие препараты, поэтому желательно использовать анальгетики (метамизол натрия в виде Анальгина, Баралгина, другие НПВС).

Кровотечение. Прежде всего, необходимо помнить, что кровотечение — не побочный эффект, а ожидаемая спровоцированная реакция, поэтому предпринимать что-либо не рекомендуется. Кровотечение достигает максимальной выраженности через 3–6 ч после приёма простагландина; продолжительность очень индивидуальна и зави-



сит от ряда факторов, однако кровотечение должно прекратиться в среднем за 7–10 дней. Если оно становится слишком обильным и приводит к анемизации и гемодинамическим расстройствам, кровотечение считают уже осложнением, при котором показана вакуум-аспирация и/или трансфузионная терапия. Важно объяснить женщине необходимость обращения к врачу в случае сильного кровотечения. Обильным его считают в том случае, если за 1 ч кровью полностью пропитываются две гигиенические прокладки максимального размера и это продолжается более 2 ч подряд.

Повышение температуры тела и озноб. Простагландины могут быть причиной повышения температуры тела до 38 °С (сохраняется не более 2 ч). Назначение парацетамола обычно устраняет эти симптомы.

Осложнения

Кровотечение. Сильное кровотечение, приводящее к клинически значимому изменению уровня гемоглобина, возникает редко. Примерно в 1% случаев для его остановки может понадобиться хирургическое вмешательство (вакуум-аспирация или кюретаж полости матки). Потребность в переливании крови возникает ещё реже — в 0,1% случаев.

Прогрессирующая беременность. Это осложнение наблюдают в 0,1–1% случаев. Диагностика прогрессирующей беременности обычно не вызывает затруднений. Отсутствие эффекта мифепристона скорее всего связано с особенностями рецепторной системы к прогестерону у некоторых женщин и/или генетически детерминированными особенностями ферментных систем печени, метаболизирующих мифепристон. В таких случаях беременность прерывают хирургическим путём.

Задержка остатков плодного яйца в полости матки часто вызывает разнотазия в ведении пациенток. Необходимо помнить, что «остатки плодного яйца в полости матки» — клинический диагноз, который устанавливают на основании общего осмотра, гинекологического осмотра и УЗИ (полость матки более 10 мм, неоднородный эндометрий за счёт гипо- и гиперэхогенных включений). Частота данного осложнения зависит от срока беременности и репродуктивного анамнеза женщины. Чем больше срок беременности, на котором её прерывают, тем выше частота этого осложнения.

Следует отметить, что при «неоднородности эндометрия» и «наличии сгустков крови в полости матки» на 14-й день после приёма

мифепристона аспирация требуется не всегда. В случае нечёткой ультразвуковой картины и отсутствия клинических проявлений задержки остатков плодного яйца (болей в низу живота, повышения температуры тела, интенсивных кровяных выделений, а также мягкости и болезненности матки при гинекологическом обследовании) возможны выжидательная тактика и проведение гормонального кюретажа: норэтистерон или дидрогестерон с 16-го по 25-й день от начала кровянистых выделений. Для профилактики возможных воспалительных осложнений назначают общепринятое антибактериальное лечение. Если у женщины нет признаков инфекции и кровотечения, вызывающего беспокойство, то можно подождать полного изгнания продуктов зачатия из полости матки. В данном случае целесообразно назначить дополнительные дозы мизопростола с целью усиления сократительной активности матки.

При неудачном исходе медикаментозного аборта (неполный аборт, продолжающаяся беременность), которые наблюдают в 2–5% случаев, прерывание беременности следует завершить вакуум-аспирацией или выскабливанием. Вместе с тем, как показывает практика, по мере приобретения большего опыта проведения медикаментозного аборта медицинские работники реже прибегают к дополнительной хирургической эвакуации содержимого полости матки.

Число зарегистрированных случаев эндометрита в процессе медикаментозного аборта очень невелико (менее 1%). При развитии этого осложнения необходимо завершить аборт хирургическим методом и назначить пероральные антибиотики. При развитии тяжёлого инфекционного осложнения могут понадобиться госпитализация пациентки и парентеральная антибиотикотерапия.

Консультирование по использованию контрацепции после медикаментозного аборта

Вероятность наступления овуляции уже в следующем после медикаментозного аборта цикле составляет 75,9%. Именно поэтому с целью предупреждения нежелательной беременности и профилактики повторных абортов каждую женщину нужно проконсультировать по вопросам контрацепции.

Для обоснованного выбора женщине необходимо предоставить полную информацию обо всех существующих методах, включая экстренную контрацепцию, и более подробно остановиться на тех из них, которые предпочтительны после аборта.



Все методы нужно рассматривать с определённым акцентом на клиническую ситуацию конкретной женщины. Выбор зависит от предпочтений женщины, особенностей её состояния здоровья, репродуктивных планов, возможности использования того или иного вида контрацепции, планируемой продолжительности его использования, последующего врачебного наблюдения.

Информация по выбранному методу контрацепции должна включать следующие сведения:

- эффективность метода;
- преимущества и недостатки;
- инструкцию по применению данного метода;
- сведения о том, где его можно получить;
- информацию о наиболее распространённых побочных эффектах и действиях в случае их возникновения.

Выбранный способ контрацепции нужно начать применять сразу же после аборта. У женщины должны быть полная информация, как и где можно получить контрацептивные препараты и куда следует обращаться, если ей необходима консультация, касающаяся её репродуктивного здоровья.

Большинство методов контрацепции можно безопасно использовать после медикаментозного аборта. Любым из методов контрацепции можно начинать пользоваться сразу после подтверждения экспульсии плодного яйца. Если женщина выбирает КОК, первую таблетку она может принять уже в день назначения мизопростола. Дополнительная информация представлена в Приложении 5.

Преимущества медикаментозного прерывания беременности на ранних сроках с помощью мифепристона и мизопростола

Медикаментозный аборт позволяет решить ряд проблем, связанных с хирургическими методами прерывания беременности. Медикаментозный аборт по сравнению с хирургическим является потенциально менее дорогостоящим и более приемлемым для многих женщин по следующим причинам.

- Высокая эффективность метода, достигающая 95–98,6%.
- Безопасность, обусловленная низкой частотой осложнений:
 - отсутствие риска, связанного с анестезией;
 - отсутствие риска осложнений, связанных с самим хирургическим вмешательством (механическое повреждение эндо- и миометрия, травматизация цервикального канала, перфорация матки);

- исключение восходящей инфекции и связанных с ней осложнений при выполнении хирургического вмешательства, так как отсутствуют повреждения «запирательного» аппарата цервикального канала, а инструменты в полость матки не проникают;
 - исключение опасности передачи ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С;
 - отсутствие отдалённого неблагоприятного влияния на репродуктивную функцию.
- **Высокая приемлемость медикаментозного прерывания беременности:**
 - пациентки хорошо переносят препараты;
 - социологический опрос показал высокую удовлетворённость методом и предоставленным пациентке правом выбора;
 - при применении таблетированного аборта отсутствует психогенная травма, выраженная в такой же степени, как при хирургическом прерывании беременности (пациентке сложно решиться на хирургическое вмешательство, выдержать аборт и др.).

Перечисленные преимущества особенно важны для первобеременных, у которых медикаментозный аборт является предпочтительным способом прерывания беременности.

Резюме

Хотя медикаментозное прерывание беременности связано с более длительным кровотечением, более интенсивными и длительными болями по сравнению с хирургическим абортом, всё же отдалённые последствия данных методов изучены достаточно подробно и свидетельствуют о **минимальных осложнениях и последствиях медикаментозного аборта**. Медикаментозный аборт практически не приводит к травматическим поражениям матки и её шейки.

При правильном выполнении **вакуум-аспирация в I триместре эффективна в 98–99% случаев, а количество неудач увеличивается со сроком беременности (свыше 60–65 дней)**.

Вероятно, беременность самых ранних сроков безопаснее прерывать медикаментозным методом. С увеличением срока беременности эффективность медикаментозных методов снижается, что диктует необходимость делать выбор в пользу вакуум-аспирации.

Для профилактики остатков продуктов зачатия необходимо шире использовать возможности УЗИ, особенно у нерожавших женщин.



Для профилактики травматических осложнений необходима подготовка шейки матки к операции, предпочтительно с помощью простагландинов.

С целью предупреждения инфекционных осложнений при всех видах аборта необходимо тщательно оценить микробиоценоз влагалища; при необходимости следует проводить предварительную санацию.

Особое внимание необходимо уделять нерожавшим, особенно первобеременным, женщинам. В таких случаях следует тщательно выбирать и выполнять методику аборта, причём желательнее отдавать предпочтение медикаментозному abortу.

Реабилитационная терапия, направленная на восстановление репродуктивной функции, должна включать применение КОК, витамина Е (суммы токоферолов), коррекцию микробиоценоза влагалища и кишечника, физиотерапевтические процедуры.

Литература

1. *Абрамченко В.В.* Прерывание беременности в I триместре простагландином E₁ (мизопроустолом) // Искусственное прерывание беременности: Сб. тр. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН; Саратовский государственный медицинский университет. — Саратов, 2002. — С. 13–14.
2. *Абрамченко В.В.* Прерывание беременности в I триместре сочетанным применением гемепроста, судьпростона и мифелпристона // Искусственное прерывание беременности: Сб. тр. /Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН; Саратовский государственный медицинский университет. — Саратов, 2002. — С. 15–17.
3. *Абрамченко В.В., Гордиджанян Р.С.* Прерывание беременности в I и II триместре естественными и синтетическими ламинариями // Искусственное прерывание беременности: Сб. тр. /Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН; Саратовский государственный медицинский университет. — Саратов, 2002. — С. 16–18.
4. *Безрукова Н.И.* Применение новых технологий для прерывания беременности ранних сроков // Искусственное прерывание беременности: Сб. тр. /Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН; Саратовский государственный медицинский университет. — Саратов, 2002. — С. 41–43.
5. *Бороян Р.Г.* Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов: Практическое руководство для врачей. — М.: МИА, 2000. — 224 с.
6. *Квашенко В.П.* Влияние искусственного прерывания первой беременности на течение последующих беременностей // Ранние сроки беременности: материалы

- I международной конференции / Российский университет дружбы народов. — 2002. — С. 136–138.
7. Козлов Л.А. О классификации и предупреждении перфорации матки // Искусственное прерывание беременности: Сб. тр. / Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН; Саратовский государственный медицинский университет. — Саратов, 2002. — С. 35–38.
 8. Подтетенев А.Д., Братчикова Т.В., Котайш Г.А. Регуляция родовой деятельности: Учеб.-метод. пособие / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Изд-во РУДН, 2003. — 54 с.
 9. Семенов С.С., Кулида Л.В. Клинико-морфологические результаты прерывания беременности ранних сроков у подростков различными методами // Искусственное прерывание беременности: Сб. тр. / Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН; Саратовский государственный медицинский университет. — Саратов, 2002. — С. 30–33.
 10. Серов В.Н. Руководство по охране репродуктивного здоровья. — М.: Триада X, 2001. — 568 с.
 11. Справка к коллегии Минздрава России «О состоянии и мерах по профилактике и снижению аборт, материнской смертности после абортов в Российской Федерации». — М., 2003. — 10 с.
 12. Хабаров С.В. Осложнения искусственного аборта // Искусственное прерывание беременности: Сб. тр. / Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН; Саратовский государственный медицинский университет. — Саратов, 2002. — С. 45–47.
 13. Ahman E., Shah I. Unsafe abortion: worldwide estimates for 2000 // *Reprod Health Matters*. — 2002. — Vol. 10. — P. 13–17.
 14. Carbonell J.L., Varela L., Velazco A. Vaginal misoprostol 600 microg for early abortion // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. — 2000. — Vol. 5. — P. 46–51.
 15. Celik C., Bala A. Methotrexate for cervical pregnancy. A case report // *J. Reprod. Med*. — 2003. — Vol. 48. — P. 103–102.
 16. Cheung W., Tang O.S., Lee S.W., Ho P.C. Pilot study on the use of sublingual misoprostol in termination of pregnancy up to 7 weeks gestation // *Contraception*. — 2003. — Vol. 68. — P. 97–99.
 17. Christin-Maitre S., Bouchard P., Spitz I.M. Medical termination of pregnancy // *N. Engl. J. Med*. — 2000. — Vol. 342. — №13. — P. 946–956.
 18. Creinin M.D. Current medical abortion care // *Curr. Womens Health. Rep*. — 2003. — Vol. 3. — P. 461–469.
 19. Creinin M.D., Carbonell J.L., Schwartz J.L. et al. A randomized trial of the effect of moistening misoprostol before vaginal administration when used with methotrexate for abortion // *Contraception*. — 1999. — Vol. 59. — P. 11–16.
 20. Crooij M.J., De Nooyer C.C.A., Rao B.R. et al. Termination of early pregnancy by the 3-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor epostane // *N. Engl. J. Med*. — 1988. — Vol. 319. — P. 813–817.
 21. Gautam R., Agrawal V. Early medical termination pregnancy with methotrexate and misoprostol in lower segment cesarean section cases // *J. Obstet. Gynaecol. Res*. — 2003. — Vol. 59. — P. 251–256.

22. *Iversen O.E., Midboe G., Johnsen S.L.* Medical abortion—the first Norwegian experiences // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* — 2003. — Vol. 123. — P. 2422–2424.
23. *Kalantaridou S.N.* Early pregnancy termination with vaginal misoprostol before and after 42 days gestation // *Hum. Reprod.* — 2002. — Vol. 17. — P. 3079–3083.
24. *Machtinger R., Goldenberg M., Soriano D.* Medical termination of pregnancy with mifepristone — initial experience at the Sheba Medical Center // *Harefuah.* — 2003. — Vol. 142. — P. 666–668.
25. *Meckstroth K.R., Darney P.D.* Prostaglandins for first-trimester termination // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 745–763.
26. *Mishell D.R., Jain J.K., Byrne J.D., Lacarra M.D.* A medical method of early pregnancy termination using tamoxifen and misoprostol // *Contraception.* — 1998. — Vol. 58. — P. 1–6.
27. *Singh K., Fong Y.F., Dong F.* A viable alternative to surgical vacuum aspiration: repeated doses of intravaginal misoprostol over 9 hours for medical termination of pregnancies up to eight weeks // *BJOG.* — 2003. — Vol. 110. — P. 175–180.
28. *Spitz I.M., Bardin C.W.* Clinical pharmacology of RU-486 // *Contraception.* — 1993. — №48. — P. 403–444.
29. *Spitz I.M., Bardin C.W., Benton L., Robbins A.* Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 1241–1247.
30. *Wiebe E.R.* Abortion induced with methotrexate and misoprostol // *CMAJ.* — 1996. — Vol. 154. — P. 165–170.

ГЛАВА X

ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ РАННИХ СРОКОВ

Акушерство и гинекология — та область медицины, с которой женщина сталкивается на всех этапах своей жизни от самого рождения до старости. Это предопределяет возникновение сложных этических вопросов с высокой вероятностью. Общество полагается на помощь акушеров-гинекологов в проблемах морали, связанных со здоровьем и правами женщины, с нарастающими возможностями изменения генома человека. Масса этических вопросов и проблем, порой неразрешимых, возникает, когда необходим профессиональный подход к беременной, её будущему ребенку или эмбриону, которому не суждено развиваться. Появление новых медицинских технологий в репродуктологии, пренатальной диагностике, трансплантологии, генетике расширяет возможности современной медицины. Иногда цена за эти достижения — искажение отношения к человеческой личности, индивидуальности, игнорирование прав человека.

В 1985 г. Международная федерация акушеров и гинекологов (FIGO) создала Комитет по этическим вопросам репродукции и здоровья женщин (далее — комитет). Комитет выявляет и изучает общие этические проблемы, возникающие при лечении женщин и исследовании женского здоровья, обращает на них внимание врачей и общественности, разрабатывает рекомендации по решению этих вопросов, которые могут быть приняты врачами разных стран или могут стать объектом международной дискуссии.

Перечень этических вопросов, касающихся ранних сроков беременности, достаточно велик. Мы предлагаем ознакомиться с вариантами их решения, изданными комитетом в ноябре 2003 г.

Рекомендации по этическим вопросам в акушерстве и гинекологии Комитета международной федерации акушеров и гинекологов по этическим вопросам репродукции и здоровья женщин

Определение понятия «беременность»

Естественная репродукция человека — процесс, который затрагивает производство гамет (мужских и женских половых клеток) и их слияние при оплодотворении. Беременность — часть процесса репродукции, которая начинается с имплантации зародыша в организме матери и заканчивается рождением ребёнка или абортom (Каир, 1998 г.).

Этические рекомендации, касающиеся вмешательства в нормальное развитие плода (Каир, 1998 г.).

- Большинство женщин приложат все усилия для того, чтобы реализовать свой шанс нормально родить здорового ребёнка, если они будут хорошо информированы и поддержаны обществом.
- Оказывая женщине необходимую помощь, мы заботимся о внутриутробном плоде, что увеличивает вероятность рождения здорового ребёнка.
- Несмотря на то что забота о плоде приносит ему пользу, он полностью зависит от матери, через организм которой осуществляется его лечение.
- В то время как большинство женщин старается обеспечить максимально благоприятные условия для вынашивания беременности, существуют ситуации, при которых женщина действует не в интересах плода.
 - Поведение матери может ставить под угрозу как здоровье будущего ребёнка, так и своё собственное (употребление наркотиков, алкоголя, курение, уклонение от диспансерного наблюдения во время беременности).
 - Женщина может отказываться от диагностических и лечебных процедур (включая кесарево сечение), необходимых для сохранения здоровья плода.
- Медицинские работники ответственны за то, чтобы женщина была хорошо информирована, получала все необходимые консультации и услуги, предоставляемые с пониманием и терпением. Это повышает вероятность того, что беременная будет следовать рекомендациям врачей.

- Нельзя принуждать женщину к прохождению той или иной медикаментозной или хирургической процедуры ради сохранения жизни и здоровья плода, так как это будет проявлением насилия и ущемлением основных прав человека.
- Обращение в суд или любое вмешательство органов юстиции в случае официального отказа матери от лечения неприемлемо и, как правило, неэффективно.
- Если женщина не в состоянии самостоятельно принять решение относительно необходимости медицинских вмешательств, врачи должны действовать, прежде всего, в интересах матери, и только потом — в интересах ребёнка.

Этические аспекты действий при тяжёлых пороках развития плода (Иерусалим, 1995 г.)

- Женщина, у плода которой диагностированы тяжёлые пороки развития, имеет моральное право прервать беременность.
- Под определением «тяжёлый» понимают пороки развития, которые либо смертельны, либо даже в случае адекватного лечения приведут к психической или физической неполноценности.
- Особое внимание необходимо уделять выбору метода прерывания беременности, неприемлемы методы, в результате которых ребёнок с пороком развития выживает.
- В силу юридических или других причин прерывание беременности может быть недоступно некоторым женщинам. В таких обстоятельствах необходимо официальное согласие женщины на проведение диагностических мероприятий, которые позволяют выявить пороки развития плода.
- Неэтично принимать решение о прерывании беременности в зависимости от пола плода, кроме случаев, когда уродство затрагивает половую сферу.
- При многоплодной беременности право здоровых на нормальное развитие должно превалировать при принятии решения о прерывании беременности. Исключения составляют лишь те случаи, когда под угрозой находится жизнь матери.
- В случае несовпадения мнения родителей о дальнейших действиях, мнение матери должно главенствовать.
- Если лечащий врач не может выполнить просьбу родителей о прерывании беременности, он обязан рекомендовать им обратиться к другому врачу.



- Решение о прерывании беременности должно приниматься родителями. На их решение не должны влиять никакие медицинские, государственные или экономические факторы.
- В случае прерывания беременности с пороками развития плода с согласия родителей врачи обязаны предоставить документальное подтверждение имеющихся пороков.

Этические аспекты прерывания беременности не по медицинским показаниям

- Артифициальный аборт — прерывание беременности (с помощью медикаментозных средств или хирургического вмешательства) с момента имплантации до срока, когда плод может быть жизнеспособен без посторонней помощи.
- С этической точки зрения аборт оправдан, если выполняется по медицинским показаниям, защищая жизнь и здоровье матери при внематочной беременности, онкологических заболеваниях. Большинство считают обоснованным прерывание беременности, возникшей в случае инцеста, изнасилования, при тяжёлых пороках развития плода или если жизни матери угрожает опасность, связанная с сопутствующим заболеванием.
- Отношение к прерыванию беременности по другим причинам неоднозначно и представляет собой этическую проблему как для женщины, так и для медицинских работников. Часто женщины тяжело переживают своё решение о выполнении аборта в связи с различными обстоятельствами. Представители здравоохранения стоят перед выбором между защитой жизни как высшей ценности и охраной матери. Они стремятся сделать аборт безопасным.
- Подсчитано, что половина беременностей относятся к незапланированным, половина таких беременностей искусственно прерывается.
- Аборт, выполненный качественно в I триместре беременности не по медицинским показаниям, более безопасен, чем срочные роды.
- По данным ВОЗ, в мире ежегодно выполняют 50 млн артифициальных абортов. Половина из них небезопасна, так как выполняется либо в несоответствующих условиях, либо людьми, не имеющими достаточных навыков.
- Смертность при небезопасных абортах во много раз превышает таковую при выполнении прерывания беременности в медицинских учреждениях. В результате небезопасных абортов ежегодно

погибают 75 000 женщин и гораздо большее количество страдает впоследствии от различных заболеваний, включая бесплодие.

- Небезопасный аборт практикуется с древнейших времен. В наши дни он распространён в странах, где прерывание беременности преследуется по закону, плохо развита помощь по планированию семьи, женщины не имеют права контролировать свою фертильность.
- В странах, где прерывание беременности не по медицинским показаниям становится узаконенным, резко снижается заболеваемость и смертность от этой процедуры, причём заметного увеличения числа самих абортов не отмечено.
- До недавнего времени беременность прерывалась только хирургическим путём. Развитие фармакологии сделало доступным медикаментозное прерывание беременности на ранних сроках.
- Необходимо добавить, что процесс репродукции может быть прерван до наступления беременности при помощи различных методов контрацепции, соответственно, не является абортом, так как действие контрацептивов развивается до имплантации. Несмотря на это некоторые люди считают применение контрацептивов неприемлемым.

Рекомендации (Каир, 1998 г.).

- Правительства и медицинские организации должны предпринимать все возможные попытки поддерживать права женщины, её статус и здоровье. Для этого необходимы действия по предупреждению нежелательной беременности. Аборт не должен позиционироваться как метод планирования семьи.
- Женщина имеет право самостоятельно решать, когда и сколько ей иметь детей. Ей должны быть доступны легальные, безопасные, эффективные, приемлемые методы контрацепции.
- Женщина имеет право на безопасный аборт, производимый с её информированного согласия.
- Многие считают, включая врачей, что следует предупреждать аборт, однако при некоторых обстоятельствах расценивают аборт как наилучшее решение проблемы. Некоторые врачи считают аборт невозможным ни при каких обстоятельствах. Невозможно принудительное привлечение к выполнению аборта врачей и членов медицинского персонала, если это противоречит их убеждениям. При этом данный факт не должен влиять на их карьеру. Врач, не желающий выполнять аборт, обязан рекомендовать пациентке обратиться к своему коллеге.



- Ни члены общества, ни медицинские работники, ответственные за консультирование женщины, не имеют права высказывать собственное мнение по поводу религиозных и культурных аспектов аборта. Консультация должна содержать только объективную информацию.
- Прерывание беременности не по медицинским показаниям предпочтительнее проводить в медицинских центрах бесплатно. После аборта обязательно должна проводиться консультация по контрацепции.
- После соответствующей консультации женщина имеет право на медикаментозное или хирургическое прерывание беременности, а медицинский центр обязан выполнить аборт с максимальной безопасностью.

Этические аспекты прерывания беременности на основании результатов пренатальной диагностики

- Современные методики пренатальной диагностики позволяют получать информацию о нормальном или патологическом развитии эмбриона. Признаки заболевания впервые могут проявиться как во время беременности, так и в младенчестве, и даже во взрослом состоянии. Степень выраженности патологического процесса варьирует от незначительного (не влияющего на качество жизни) до тяжелейшего, ведущего к летальному исходу.
- В случае согласия женщины на проведение пренатальной диагностики необходимо выяснить, желает ли она получать информацию о её результатах, так как в ходе обследования возможно выявление различных пороков развития эмбриона. Возможно, женщина не согласится на преждевременное прерывание беременности ни при каких заболеваниях эмбриона/плода.
- Полученные данные при пренатальной диагностике дают основание прервать беременность только в тех странах, где это узаконено. Это поднимает серьёзные этические проблемы, связанные с оценкой степени выявленных нарушений, их влияние на последующее качество жизни ребёнка. В любом случае, определяющим должно быть решение родителей (особенно матери). Неэтично и недопустимо оказание давления на родителей с целью побуждения их принять некое решение.
- Врачи должны помнить о желании каждой супружеской пары иметь «идеального ребёнка». Однако абсолютно во всех случаях это невозможно, что и надо учитывать при консультировании.

- При принятии решения о прерывании беременности родители должны, прежде всего, исходить из того, какие последствия повлечёт заболевание и как оно отразится на качестве жизни ребёнка. Другой аспект, принимаемый во внимание, как изменится жизнь женщины и её семьи после рождения такого ребёнка. Необходимо учитывать, как прерывание беременности отразится на здоровье матери и какие длительные материальные затраты потребуются в случае рождения больного ребёнка.
- Особую проблему представляют заболевания, манифестация которых, предположительно, наступит во взрослом возрасте. Существует вероятность того, что за годы жизни ребёнка возникнут новые методы лечения данного заболевания, что тоже необходимо учитывать при принятии решения о прерывании беременности.

Анэнцефалия и трансплантация органов

В Комитете были заслушаны несколько докладов об использовании органов анэнцефалов для трансплантации. Ясно, что интересы благотворительности, помощи людям, нуждающимся в донорских органах, резко конфликтуют с принципами защиты интересов новорождённого с анэнцефалией, которому проводят лечение только для того, чтобы его органы были использованы ради выгоды другого.

В связи с этой этической проблемой комитетом были разработаны следующие рекомендации.

- Женщина имеет моральное право пролонгировать беременность с анэнцефалией с целью последующего донорства органов новорождённого. Женщина должна быть полностью информирована по данному поводу.
- В случае рождения ребёнка-анэнцефала с признаками жизни, который не имеет шансов на выживание, может быть констатирована смерть мозга. С согласия родителей ребёнок может быть подключён к аппарату искусственной вентиляции лёгких для последующего донорства. Местные юридические особенности констатации смерти могут накладывать некоторые ограничения, но в целом проблему необходимо рассматривать в свете мирового научного развития.

Исследования на презембрионах

Презембрионический период — время от оплодотворения до 14 дней беременности. Проведение исследований на презембрионах необ-



ходимо для расширения знаний о процессе внутриутробного развития, повышения эффективности лечения бесплодия и контроля рождаемости, а также для расширения возможностей генетического скрининга с последующей коррекцией врождённых дефектов плода. Комитет рассмотрел ряд этических, культурных и религиозных аспектов, касающихся статуса преэмбриона, и пришёл к следующим заключениям.

- Исследование на преэмбрионах этически приемлемо только в том случае, если призвано принести пользу здоровью человека.
- Нельзя сохранять развивающийся преэмбрион более 14 дней после оплодотворения, данный период не включает время, когда преэмбрион находится в замороженном состоянии.
- Исследование на преэмбрионах не должно проводиться, если желаемую информацию можно получить в результате опытов на животных.
- Перед исследованием на преэмбрионах должно быть получено информированное согласие обоих доноров гамет.
- Проект исследования должен быть одобрен этической комиссией.
- Ранее использованный для исследования преэмбрион не может быть введён в матку, пока не будет уверенности в том, что данное исследование не повлияло на вероятность благополучного исхода беременности.
- Признаны неэтичными следующие эксперименты на преэмбрионах.
 - Клонирование с целью последующего выращивания старше преэмбрионической стадии.
 - Получение гибридов путём межвидового скрещивания.
 - Подсадка человеческого преэмбриона представительнице другого вида.
 - Манипуляции с геномом преэмбриона, не направленные на лечение какого-либо заболевания.
- Предоставление гамет или преэмбрионов не должно проводиться с целью коммерческой выгоды.

Этические принципы продажи гамет и эмбрионов (Люблиана, 1996 г.)

- Комитет подтверждает решение 1993 г. о необходимости альтруистичного жертвования гамет, не преследующего коммерческих целей. Разумная компенсация необходимых расходов приемлема.
- Некоторые медицинские центры оказывают пациенткам услуги (ЭКО, стерилизацию и т.д.) в обмен на возможность забора их

яйцеклеток, что расценивается как плата и является неэтичным.

- Потенциальные доноры, рассчитывающие на оплату, могут скрывать личную информацию, которая, возможно, препятствует их донорству.
- Донорство гамет должны регулировать национальные власти.

Донорство генетического материала в репродукции человека

- Донорство генетического материала, будь то сперма, яйцеклетка или презембрион (зародыш), с целью рождения ребёнка связано с большим числом этических, социальных, религиозных и юридических вопросов.
- Донорство генетического материала ранее применяли в основном для лечения бесплодия. Его также используют при нарушении овуляции, привычном выкидыше, генетических нарушениях, нарушении эякуляции, у одиноких женщин, для рождения ребёнка в постменопаузе.
- При работе с донорским генетическим материалом необходимо учитывать интересы самого ребёнка в той же степени, что и супружеской пары, доноров. По этой причине в некоторых странах запрещено генетическое донорство среди одиноких женщин. Комитет считает, что это решение должно подчиняться, прежде всего, культурным и социальным традициям страны.
- В странах, где практикуется генетическое донорство, должны быть урегулированы взаимоотношения между биологическими и социальными родителями, осуществляться контроль за условиями хранения генетического материала, защита интересов ребёнка (легальный статус зародыша, контроль за медицинскими технологиями, правила хранения информации).
- Донорство генетического материала должно быть добровольным, законная компенсация затрат возможна. Генетический материал не должен быть использован без письменного согласия донора, реципиента и его законного партнёра (кроме одиноких женщин).
- Донорами генетического материала должны быть здоровые люди репродуктивного возраста без наследственных и сексуально-трансмиссивных заболеваний. Использование генетического материала умершего человека недопустимо без согласия, подписанного им при жизни. Медицинские работники, обслуживающие реципиента, донорами быть не могут.
- Количество заборов материала у одинокого донора должно быть ограничено с целью избежания опасности инцеста в будущем.

- В случае знакомства донора и реципиента соблюдается анонимность, независимо от того, желает ли донор/реципиент быть известным или нет.

Принципы использования тканей зародыша или плода с лечебной целью

Пересадка тканей/клеток зародыша/плода с целью улучшения течения заболеваний или их излечения должна проводиться согласно общим правилам лечебной трансплантации. Должны быть разрешены подобные манипуляции и связанные с ними исследования. Необходимо разграничить обсуждение проблем пересадки зародышевых клеток и дебаты, связанные с абортom. Процесс поставки необходимых тканей должен быть регламентирован местным законодательством.

Данные принципы должны способствовать тому, чтобы решение женщины прервать беременность не зависело от последующей возможности использования тканей эмбриона/плода.

- Обсуждение возможности использования тканей плода с научной или лечебной целью должно проводиться после того, как женщина примет окончательное решение о прерывании беременности.
- Выбор метода прерывания беременности должен быть основан исключительно на принципах безопасности со стороны женщины.
- Донор не должен выбирать реципиента тканей.
- Экономические причины не должны влиять на согласие женщины на использование тканей плода.
- Медицинский персонал, участвующий в прерывании беременности, не должен получать прибыль от последующего использования эмбриональных тканей.
- Для использования тканей необходимо информированное согласие женщины.

Селективное уменьшение числа эмбрионов при многоплодной беременности

Селективная редукция многоплодной беременности не является искусственным абортom, так как направлена на сохранение беременности.

Редукцию по причине аномалий плода считают этически оправданной в тех же случаях, что и прерывание одноплодной беременности,

когда показаниями для операции служат уродства плода. Необходимо предпринять все возможные усилия для обеспечения здоровья матери и создания благоприятных условий для оставшихся плодов.

Многоплодная беременность при содержании более двух плодов может серьёзно угрожать здоровью матери и плодов в связи с повышением риска преждевременных родов, результатом которых может стать гибель или тяжёлое поражение детей.

В связи с этим с точки зрения этики более приемлемо избирательное сокращение количества плодов, нежели бездействие. Очень важно, чтобы избирательная редукция не рассматривалась как альтернатива тщательному контролю за осуществлением репродуктивных технологий.

Необходимо информированное согласие женщины на данные манипуляции.

Этические рекомендации по предотвращению ятрогенной многоплодной беременности

В последние годы в мире катастрофически возросло число многоплодных беременностей. Так, по данным некоторых стран, за последние 20 лет число двоен возросло вдвое, а троен — вчетверо.

К сожалению, к основным определяющим факторам относят современные методы лечения бесплодия (стимуляция овуляции, пересадка нескольких эмбрионов в полость матки). Отчасти рост числа двоен связан с увеличением возраста матерей.

Проблема лечения бесплодия в настоящее время стоит острее в связи с изменением отношения к поздним родам и увеличением влияния ИППП.

Многоплодная беременность влияет на саму мать, её потомство, семью, общество, органы здравоохранения. Так, материнская смертность возрастает на 3%, при тройне (по сравнению с одноплодной беременностью) вероятность рождения ребёнка с массой менее 1,5 кг увеличивается на 75%. Рассчитали, что семейная пара должна уделять тройне 197 ч в неделю. Физические и эмоциональные нагрузки, как правило, ведут к психологическим неурядицам в семье. Здравоохранению, обществу и семье многоплодная беременность может обойтись в 100–200 раз дороже, чем одноплодная беременность.



Рекомендации

- С целью предупреждения бесплодия должны предприниматься все попытки. Необходимы дополнительные исследования. Женщины должны получать информацию о последствиях планирования беременности в позднем возрасте. Они также должны быть информированы о риске бесплодия, связанного с ИППП.
- Акушеры-гинекологи отвечают за то, чтобы информация о риске многоплодной беременности (преимущественно тройни и более) была донесена как до пациенток, так и до общественности в целом.
- Необходимы срочные исследовательские и учебные программы, повышающие качество вспомогательных репродуктивных технологий. Важнейшими направлениями науки должны стать ятрогенное многоплодие и монозиготность.
- Большое количество ятрогенных многоплодных беременностей вызвано неправильным применением индукторов овуляции, в связи с этим специалисты, назначающие данные препараты, должны знать показания к их применению, побочные эффекты, методы контроля и профилактики многоплодной беременности.
- Акушеры-гинекологи, применяющие вспомогательные репродуктивные технологии, должны стремиться к получению одноплодной беременности. В оптимальных условиях должно пересаживаться не более двух преэмбрионов, по возрастным или определённым клиническим причинам можно использовать три, в крайних случаях четыре оплодотворённых яйцеклетки. Международные и местные медицинские организации должны издать рекомендации по снижению ятрогенных многоплодных беременностей.
- Риск со стороны матери и со стороны плода в тройне (и при большем количестве плодов) оправдывает решение семейной пары и врача об уменьшении числа эмбрионов во время беременности.
- Контроль эффективности вспомогательных репродуктивных технологий должен включать не только подсчёт частоты излечения бесплодия, но и статистический анализ случаев многоплодной беременности, связанных с лечением, уменьшения числа эмбрионов во время беременности, материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, числа преждевременных родов и маловесных детей. Статистические данные должны быть доступны семейным парам.
- Семейные пары, нуждающиеся во вспомогательных репродуктивных технологиях, должны быть полностью информированы о риске многоплодной беременности со стороны матери и потомства.

В беседе должен участвовать опытный неонатолог. Необходимо информированное согласие пациентов на применение вспомогательных репродуктивных методов.

Этические принципы изменения генов человека

- Варианты вмешательства в человеческий геном можно разделить на три группы: генная терапия (изменение генома соматических клеток с лечебной целью), влияние на зародышевый генотип (с целью получения здорового потомства), внесение генетических изменений с целью улучшения отдельных качеств.
- Термин «генная терапия» ранее относился ко всем вариантам изменения человеческой ДНК, хотя не все они преследовали лечебные цели. Только в случае, когда изменение генома направлено на облегчение страданий конкретного индивида, можно говорить о геной терапии.
- Влияние на зародышевый генотип. В наше время нет точного, доступного и безопасного метода изменения конкретного гена в зародыше. Однако для пары с мутантными генами есть возможность отобрать зиготы, которые не унаследовали мутантных аллелей гена. Нормальные зиготы могут быть имплантированы в полость матки.
- Внесение генетических изменений с целью улучшения отдельных качеств. Это вмешательство в здоровый генотип для его «обогащения» (например, генетически запрограммировать определённый рост, интеллект, цвет глаз). Это потенциально прибыльное направление, однако комитет считает данный риск неоправданным, а вмешательство в ДНК человека неэтичным.
- Заключение. Изменение генотипа человека может нести вред и эксплуатацию человека. Поэтому исследования в этой области должны быть ограничены и строго контролироваться властями.

Источник: Recommendations on ethical issues in obstetrics and gynecology by the FIGO committee for the ethical aspects of human reproduction and women's health // FIGO. — 2003. — P. 232.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Указатель лекарственных растений и сборов из них по состояниям, заболеваниям и синдромам в ранние сроки беременности (из справочного издания «Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии», Радзинский В.Е., 2008)

Гипо-, авитаминозы.

- Крапива двудомная
- Морковь посевная
- Рябина обыкновенная
- Смородина черная
- Шиповник майский
- Сборы витаминные (1–7)

Ранний токсикоз

- Берёза повислая (сок)
- Валериана лекарственная
- Крапива жгучая (крапива глухая белая)
- Лапчатка гусиная
- Малина обыкновенная
- Мелисса лекарственная
- Мох исландский
- Мята перечная
- Ноготки аптечные (календула)
- Черника обыкновенная
- Сборы (8–17)

Анемия

- Гранат
- Земляника лесная
- Клюква болотная
- Черника обыкновенная
- Чистотел большой
- Сборы витаминные (1-7)

Болезни сердечно-сосудистой системы

Гипертоническая болезнь

- Барбарис обыкновенный
- Барвинок малый
- Большеголовник сафраловидный (левзея сафраловидная)

- Валериана лекарственная
- Калина обыкновенная
- Клюква болотная
- Омела белая
- Пустырник пятилопастный
- Рябина черноплодная
- Сушеница топяная (болотная)
- Хвощ полевой
- Сбор (25)

Артериальная гипотензия

- Аралия маньчжурская
- Заманиха высокая
- Зверобой продырявленный
- Жень-шень
- Ноготки аптечные (календула)
- Лимонник китайский
- Элеутерококк
- Сборы (18–21)

Ревматизм, недостаточность кровообращения

- Боярышник украинский
- Валериана лекарственная
- Мелисса лекарственная
- Мята перечная
- Пустырник пятилопастный
- Тысячелистник обыкновенный
- Фенхель обыкновенный
- Сборы (22-25)

Болезни органов дыхания

Острые респираторные инфекции (назофарингит, фарингит, ангина, ларингит, трахеит, бронхит, пневмония)

- Бузина чёрная
- Дуб обыкновенный

- Липа сердцелистная
- Коровяк скипетровидный
- Малина обыкновенная
- Мать-и-мачеха обыкновенная
- Солодка голая
- Сосна обыкновенная
- Тимьян ползучий
- Фиалка трехцветная
- Сборы: потогонные (26–33), грудные (34–41)

Болезни желудка, кишечника

Острый и хронический гиперацидный

гастрит, язвенная болезнь, колит

- Аир обыкновенный
- Деясил высокий
- Мята перечная
- Петрушка кудрявая
- Полынь обыкновенная
- Ромашка ободранная (аптечная)
- Тмин обыкновенный
- Тысячелистник обыкновенный

Слабительные

- Жостер слабительный
- Кассия остролистная (сенна)
- Крушина ольховидная (кора)
- Мелисса лекарственная
- Мята перечная
- Ламинария японская
- Ревень дланевидный
- Солодка голая
- Стальник полевой

Вяжущие

- Аир обыкновенный
- Дуб обыкновенный
- Коровяк скипетровидный
- Лапчатка прямостоячая
- Малина обыкновенная
- Ромашка ободранная
- Тмин обыкновенный
- Черника обыкновенная
- Шалфей лекарственный
- Сборы (42-47)

Заболевания печени и желчевыводящих путей (гепатит, холецистит, желчнокаменная болезнь)

- Брусника обыкновенная
- Деясил высокий
- Красавка обыкновенная (белладонна)
- Кукуруза обыкновенная
- Мята перечная
- Цмин песчаный (бессмертник песчаный)
- Черника обыкновенная
- Чистотел большой

Болезни почек и мочевых путей (нефрит, пиелонефрит, пиелит, цистит)

- Бадан толстолистный
- Берёза повислая
- Брусника обыкновенная
- Василек синий
- Можжевельник обыкновенный
- Ромашка ободранная
- Толокнянка обыкновенная
- Хвощ полевой
- Черёда трёхраздельная
- Шалфей лекарственный
- Сборы (48–56)

Сахарный диабет

- Жень-шень
- Фасоль обыкновенная (створки)
- Черника обыкновенная
- Сборы (57–59)

Болезни ЦНС

- Валериана лекарственная
- Красавка обыкновенная (белладонна)
- Пустырник пятилопастный
- Тмин обыкновенный
- Фенхель обыкновенный
- Хмель обыкновенный
- Сборы (8–12)

Сборы лекарственных растений, используемые для коррекции нутритивного статуса беременной, оптимизации рационов питания, лечения гиповитаминозов

Сбор 1

Шиповника плоды — 1*, смородины чёрной ягоды — 1.

Rp.: Fruct. Rosae

Fruct. Ribis nigra aa 100,0

M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 400 мл кипятка, кипятить 10 мин., настаивать 4 ч в плотно закупоренной посуде в прохладном месте, процедить. Пить по 100–150 мл отвара 2–3 раза в день.

Сбор 2

Шиповника плоды — 1, рябины обыкновенной ягоды — 1.

Rp.: Fruct. Rosae

Fruct. Sorbi aa 100,0

M.f.species

D.S. Готовить и применять, как предыдущий сбор.

Сбор 3

Крапивы двудомной листья — 3, рябины обыкновенной ягоды — 7.

Rp.: Fol. Urticae 30,0

Fruct. Sorbi 70,0

M.f.species

D.S. Готовить и применять, как предыдущие сборы.

Сбор 4

Шиповника плоды — 3, смородины черной ягоды — 1, крапивы двудомной листья — 3, моркови посевной корнеплоды — 1.

Rp.: Fruct. Rosae 30,0

Fruct. Ribis nigra aa 10,0

Fol. Urticae 30,0

Rad. Dauci sativi 10,0

M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 200 мл кипятка, настоять до охлаждения. Пить как чай.

Сбор 5

Шиповника плоды — 3, брусники ягоды — 1, крапивы двудомной листья — 3.

Rp.: Fruct. Rosae 60,0

Fruct. Vitis idaeae 20,0

Fol. Urticae 60,0

M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 400 мл кипятка, кипятить 10 мин., настаивать 4 ч в плотно закупоренной посуде в прохладном месте, процедить. Пить по 100 мл отвара 2–3 раза в день.

Сбор 6

Шиповника плоды — 2, брусники ягоды — 1.

Rp.: Fruct. Rosae

Fruct. Vitis idaeae aa 100,0

M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 400 мл кипятка, кипятить 10 мин., настаивать 4 ч в плотно закупоренной посуде в прохладном месте, процедить через марлю. Пить по 100 мл отвара 2–3 раза в день.

Сбор 7

Шиповника плоды — 1, малины ягоды — 1, смородины чёрной листья — 1, брусники листья — 1.

Rp.: Fruct. Rosae

Fruct. Rubi idaei

Fol. Ribis nigra

Fol. Vitis idaeae aa 50,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, кипятить 5 мин, настаивать 10 ч, процедить. Пить по 100 мл отвара 3 раза в день.

Сборы, используемые при раннем токсикозе беременных

Сбор 8

Валерианы корень — 3, мяты перечной листья — 3, вахты трёхлистной листья — 4, Melissa трава — 2.

Rp.: Rad. Valerianae

Fol. Menthae piperitae aa 60,0

Fol. Trifolii fibrini 80,0

Herbae Melissae 40,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 400 мл кипятка, настаивать 20 мин, процедить, остудить. Пить по 100 мл настоя утром и вечером в течение 6–7 нед.

Сбор 9

Melissa трава — 4, мяты перечной листья — 3, ромашки цветки — 3.

Rp.: Herbae Melissae 80,0

Fol. Menthae piperitae

Flor. Chamomillae aa 60,0

M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 200 мл кипятка, настаивать 20 мин, процедить, остудить. Пить маленькими глотками по 200 мл настоя 3–5 раз в день в течение 5–6 нед.

Сбор 10

Календулы цветки — 2, Melissa листья — 1.

Rp.: Flor. Calendulae 100,0

Fol. Melissae 50,0

M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 500 мл кипятка, настаивать 20 мин, процедить, остудить. Пить по 75 мл настоя 3 раза в день в течение 7–8 нед.

Сбор 11

Черники листья — 3, малины ягоды — 5.

Rp.: Fol. Myrtilli 60,0

Fruct. Rubi idaei 100,0

M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 300 мл кипятка, настаивать 20 мин, процедить, остудить. Пить по 50 мл настоя 3 раза в день в течение 8 нед.

Сбор 12

Пустырника трава — 4, календулы цветки — 4, валерианы корень — 3, шиповника плоды измельчённые — 3, мяты перечной листья — 2, аира корневище — 2, зверобоя трава — 2.

Rp.: Herbae Leonuri

Flor. Calendulae aa 40,0

Rad. Valerianae

Fruct. Rosae aa 30,0

Fol. Menthae piperitae

Rhiz. Calami

Herbae Hyperici aa 20,0

M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 500 мл кипятка, кипятить 1 мин, настаивать 20 мин, процедить, остудить. Пить по 50–100 мл настоя 3 раза в день за 0,5–1 ч до еды в течение 2 мес. После 10-дневного перерыва курс лечения повторить.

Сбор 13

Полыни горькой трава — 1, вахты трёхлистной листья — 1, тмина семена — 1, аира корневище — 1.

Rp.: Herbae Absinthii

Fol. Trifolii fibrini

Sem. Carvi

Rhiz. Calami aa 20,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, кипятить 2 мин, настаивать 10 ч, процедить. Пить по 1 столовой ложке отвара за 15–20 мин до еды.

Сбор 14

Полыни горькой трава — 1, вахты трёхлистной листья — 1.

Rp.: *Herbae Absinthii*

Fol. *Trifolii Fibrini* aa 50,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, настаивать 1 ч, процедить. Пить по 1 столовой ложке настоя за 15–20 мин до еды.

Сбор 15

Полыни горькой трава — 1, вахты трёхлистной листья — 1, золототысячника трава — 1, одуванчика корни — 1.

Rp.: *Herbae Absinthii*

Fol. *Trifolii Fibrini*

Herbae Centaurii

Rad. *Taraxaci* aa 20,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, настаивать 4 ч, процедить. Пить по 1 столовой ложке настоя за 15–20 мин до еды.

Сбор 16

Полыни горькой трава — 3, тысячелистника трава — 1.

Rp.: *Herbae Absinthii* 60,0

Herbae Millefolii 20,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, настаивать до остывания, процедить. Пить по 1 столовой ложке настоя за 15–20 мин до еды.

Сбор 17

Вахты трёхлистной листья — 1, золототысячника малого трава — 1, полыни горькой трава — 1.

Rp.: Fol. *Trifolii Fibrini*

Herbae Centaurii

Herbae Absinthii aa 30,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, настаивать до остывания, процедить. Пить по 1 столовой ложке настоя за 15–20 мин до еды.

Сборы, используемые при артериальной гипотензии**Сбор 18**

Тмина семена — 2, валерианы корень — 2, боярышника цветки — 2.

Rp.: Sem. *Carvi*

Rad. *Valerianae*

Flor. *Crataegi* aa 20,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, настаивать 10 ч, процедить. Пить по 100 мл настоя 3 раза в день.

Сбор 19

Пустырника трава — 3, сушеницы трава — 3, шиповника плоды — 3, почечного чая трава — 3, мяты перечной листья — 2, ромашки цветки — 2, боярышника цветки — 5.

Rp.: *Herbae Leonuri*

Herbae Gnaphalii

Fruct. *Rosae*

Herbae Orthosiphoni aa 30,0

Fol. *Menthae piperitae*

Flor. *Chamomillae* 20,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, настаивать 10 ч, процедить. Пить по 100 мл настоя 3 раза в день.

Сбор 20

Родиолы розовой корень — 4, заманихи высокой корень — 4, шиповника плоды — 4, крапивы двудомной листья — 3, боярышника плоды — 3, зверобоя трава — 2.

Rp.: Rad. *Rhodiola roseae*

Rad. Echinopanacis
Fruct. Rosae aa 40,0
Fol. Urticae 30,0
Fruct. Crataegi 30,0
Herbae Hyperici 20,0
M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, настаивать 10 ч, процедить. Пить по 100 мл настоя 3 раза в день.

Сбор 21

Аралии маньчжурской корень — 3, левзеи сафлоровидной корень — 3, боярышника плоды — 3, шиповника плоды — 3, календулы цветки — 2, череды трава — 2, рябины черноплодной плоды — 2, подорожника блошного листья — 2.

Rp.: Rad. Araliae mandschuricae

Rad. Leuzeae
Fruct. Crataegi
Fruct. Rosae aa 30,0
Flor. Calendulae
Herbae Bidentis
Fruct. Aroniae
Fol. Plantaginis aa 20,0
M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, кипятить 1 мин, настаивать 10 ч, процедить. Пить по 100 мл отвара 3 раза в день.

Сборы, используемые при ревматизме, недостаточности кровообращения у беременных

Сбор 22

Валерианы корень — 1, Melissa листья — 1, тысячелистника трава — 3.

Rp.: Rad. Valerianae
Fol. Melissaе aa 30,0
Herbae Millefolii 90,0
M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 500 мл воды, настаивать в холодном месте 3 ч, кипятить, процедить. Пить по 200 мл настоя в день в несколько приёмов.

Сбор 23

Фенхеля плоды — 2, мяты перечной листья — 3, ромашки цветки — 1, валерианы корень — 4.

Rp.: Fruct. Foeniculi 20,0
Fol. Menthae piperitae 30,0
Flor. Chamomillae 10,0
Rad. Valerianae 40,0

M.f.species
D.S. 1 чайную ложку смеси залить 200 мл воды, приготовить и принимать как предыдущий сбор.

Сбор 24

Пустырника трава — 2, валерианы корень — 1, тмина семена — 1, фенхеля плоды — 1.

Rp.: Herbae Leonuri 60,0
Rad. Valerianae 40,0
Sem. Carvi
Fruct. Foeniculi aa 30,0
M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 200 мл кипятка, остудить. Выпить в 3 приёма за один день.

Сбор 25

Берёзы почки — 4, пустырника трава — 3, валерианы корень — 2, мяты перечной листья — 2, боярышника плоды — 3.

Rp.: Gemmae Betulae 80,0
Herbae Leonuri 60,0
Rad. Valerianae
Fol. Menthae piperitae aa 40,0
Fruct. Crataegi 60,0
M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, кипятить полминуты, настаивать 20 мин, процедить.

Пить по 50 мл отвара 3 раза в день в течение всей беременности с 10-дневными перерывами каждые 2 мес.

Сборы, используемые при острых респираторных инфекциях (назофарингит, фарингит, ангина, ларингит, трахеит, бронхит, пневмония)

Сборы потогонные

Сбор 26

Липы цветки — 1, малины ягоды — 1.
Rp.: Flor. Tiliae
Fruct. Rubi idaei aa 50,0
M.f.species
D.S. 2 столовые ложки смеси залить 400 мл кипятка, кипятить 5 мин, процедить. Пить отвар горячим, как чай.

Сбор 27

Малины ягоды — 2, мать-и-мачехи листья — 2, душицы трава — 1.
Rp.: Fruct. Rubi idaei
Fol. Farfarae aa 50,0
Herbae Origani 25,0
M.f.species
D.S. 2 столовые ложки смеси залить 400 мл кипятка, настаивать 20 мин, процедить. Пить настой горячим, как чай.

Сбор 28

Аниса плоды — 1, мать-и-мачехи листья — 1, липы цветки — 1, малины ягоды — 1.
Rp.: Fruct. Anisi
Fol. Farfarae
Flor. Tiliae
Fruct. Rubi idaei aa 40,0
M.f.species
D.S. 1 столовую ложку смеси залить 400 мл кипятка, кипятить 5 мин, процедить. Пить отвар горячим, как чай.

Сбор 29

Мать-и-мачехи листья — 2, душицы трава — 1.
Rp.: Fol. Farfarae aa 50,0
Herbae Origani 25,0
M.f.species
D.S. 2 столовые ложки смеси залить 400 мл кипятка, настаивать 20 мин, процедить. Пить настой горячим, как чай.

Сбор 30

Мяты перечной листья — 1, бузины чёрной цветки — 1, липы цветки — 1.
Rp.: Fol. Menthae piperitae
Flor. Sambuci
Flor. Tiliae aa 50,0
M.f.species
D.S. 1 столовую ложку смеси залить 400 мл кипятка, кипятить 10 мин, процедить. Пить отвар горячим, как чай.

Сбор 31

Бузины чёрной цветки — 1, липы цветки — 1.
Rp.: Flor. Sambuci
Flor. Tiliae aa 75,0
M.f.species
D.S. 2 столовые ложки смеси залить 200 мл кипятка, кипятить 5–10 мин, процедить. Настой выпить горячим в один приём.

Сбор 32

Малины ягоды — 3, липы цветки — 3, череды трава — 3, душицы трава — 3, бузины чёрной цветки — 2.
Rp.: Fruct. Rubi idaei
Flor. Tiliae
Herbae Bidentis
Herbae Origani aa 30,0
Flor. Sambuci 20,0
M.f.species
D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, настаивать 10 ч,

процедить. Пить по 100 мл настоя 3 раза в день.

Сбор 33

Девясила корень — 1, шалфея листья — 1, сосны «почки» — 1, мяты перечной трава — 1, солодки корень — 1, зверобоя трава — 1, тимьяна трава — 1.

Rp.: Rad. Inulae

Fol. Salviae

Gemme Pini

Herbae Menthae piperitae

Rad. Glycyrrhizae

Herbae Hyperici

Herbae Thymi aa 20,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, кипятить 2 мин, настаивать 10 ч, процедить. Пить по 100 мл отвара 3 раза в день после еды.

Сборы грудные

Сбор 34

Корень алтея — 2, мать-и-мачехи листья — 2, душицы трава — 1.

Rp.: Rad. Althaeae

Fol. Farfarae aa 60,0

Herbae Origani 30,0

M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 400 мл кипятка, настаивать 20 мин, процедить. Пить по 100 мл тёплого настоя через 3 ч.

Сбор 35

Мать-и-мачехи листья — 4, подорожника блошного листья — 4, солодки корень — 3.

Rp.: Fol. Farfarae

Fol. Plantaginis aa 80,0

Rad. Glycyrrhizae 60,0

M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 400 мл кипятка, настаивать 20 мин,

процедить. Пить по 100 мл тёплого настоя через 3 ч.

Сбор 36

Мать-и-мачехи листья — 1, подорожника блошного листья — 2, хвоща полевого трава — 3.

Rp.: Fol. Farfarae 20,0

Fol. Plantaginis 40,0

Herbae Eguiseti 60,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, кипятить 1 мин, настаивать 10 ч, процедить. Пить по 50 мл тёплого настоя 3 раза в день.

Сбор 37

Шалфея листья — 1, аниса плоды — 1, сосны «почки» — 1, алтея корень — 1, солодки корень — 1.

Rp.: Fol. Salvia

Fruct. Anisi

Gemme pini

Rad. Althaeae

Rad. Glycyrrhizae aa 40,0

M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 200 мл кипятка, настаивать 20 мин, процедить. Пить по 50 мл тёплого настоя через 3 ч.

Сбор 38

Алтея корень — 2, солодки корень — 2, фенхеля плоды — 1.

Rp.: Rad. Althaeae

Rad. Glycyrrhizae aa 80,0

Fruct. Foeniculi 40,0

M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 400 мл кипятка, настаивать 20 мин, процедить. Пить по 50 мл тёплого настоя 3 раза в день.

Сбор 39

Эвкалипта листья — 3, шалфея листья — 4, ромашки цветки — 2, мяты перечной листья — 2, тимьяна

трава — 2, сосны «почки» — 3, девясил корень — 4.

Rp.: Fol. Eucalypti 30,0

Fol. Salviae 40,0

Flor. Chamomillae

Fol. Menthae piperitae

Herbae Thymi aa 20,0

Gemme pini 30,0

Rad. Inulae 40,0

M.f.species

D.S. 5 столовых ложек смеси залить 1 л кипятка. Использовать для ингаляций.

Сбор 40

Багульника болотного трава — 2, тимьяна трава — 2, солодки корень — 2, алтея корень — 2, мать-и-мачехи листья — 1, ромашки цветки — 2.

Rp.: Herbae Ledi palustris

Herbae Thymi

Rad. Glycyrrhizae

Rad. Althaeae aa 20,0

Fol. Farfarae

Flor. Chamomillae aa 10,0

M.f.species

D.S. 2 столовых ложек смеси залить 500 мл кипятка, настаивать 10 ч, процедить. Пить по 50 мл настоя 3 раза в день после еды.

Сбор 41

Коровяка цветки — 2, мать-и-мачехи листья — 4, аниса плоды — 2, солодки корень — 3, алтея корень — 8, фиалки трёхцветной корень.

Rp.: Flor. Verbasci 20,0

Fol. Farfarae 40,0

Fruct. Anisi 20,0

Rad. Glycyrrhizae 30,0

Rad. Althaeae 80,0

Rad. Violae Tricoloris 10,0

M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 400 мл кипятка, настаивать

20 мин, процедить. Пить по 100 мл настоя через 3 ч.

Сборы, регулирующие функцию кишечника (запор, энтерит)

Сбор 42

Крушины кора — 3, мяты перечной листья — 2, крапивы двудомной листья — 3, аира корневище — 1, валерианы корень — 1.

Rp.: Cort. Frangulae 60,0

Fol. Menthae piperitae 40,0

Fol. Urticae 60,0

Fruct. Anisi 20,0

Rhiz. Calami

Rad. Valerianae aa 20,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 400 мл кипяченной воды, кипятить 10 мин, процедить. Пить по 100 мл отвара утром и вечером.

Сбор 43

Крушины кора — 2, аниса плоды — 2, тысячелистника трава — 1, солодки корень — 3.

Rp.: Cort. Frangulae

Fruct. Anisi aa 40,0

Herbae Millefolii 20,0

Rad. Glycyrrhizae 60,0

M.f.species

D.S. 2 чайные ложки смеси залить 200 мл кипятка, кипятить 10 мин, процедить. Пить по 100 мл отвара утром и вечером.

Сбор 44

Кровохлебки корень — 1, черёмухи плоды — 1, ольхи серой соплодия — 1, мяты перечной листья — 1, тмина семена — 1, фенхеля плоды — 1, солодки корень — 1, ромашки цветки — 1, зверобоя трава — 1.

Rp.: Rad. Sanguisorbae officinalis

Fruct. Vaccarum Padus racemosae

Strobilurum Alni
Fol. *Menthae piperitae*
Sem. *Carvi*
Fruct. *Foeniculi*
Rad. *Glycyrrhizae*
Flor. *Chamomillae*
Herbae *Hyperici* aa 20,0
M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, настаивать 10 ч в термосе, процедить. Пить по 100 мл настоя 3 раза в день за 30 мин до еды.

Сбор 45

Полыни горькой трава — 2, хвоща полевого трава — 3, тысячелистника трава — 3, лапчатки корневище — 2.
Rp.: Herbae *Absinthii* 20,0
Herbae *Eguiseti* 30,0
Herbae *Millefolii* 30,0
Rhiz. *Tormentillae* 20,0
M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, кипятить 1 мин, процедить. Пить по 100 мл отвара 3 раза в день.

Сбор 46

Ромашки цветки — 1, фенхеля плоды — 1, тмина семена — 1, ольхи серой соплодия — 1, мяты перечной листья — 1, алтея корень — 1, зверобоя трава — 1, подорожника блошного листья — 1, бессмертника цветки — 1, сенны листья — 1.
Rp.: Flor. *Chamomillae*
Fruct. *Foeniculi*
Sem. *Carvi*
Strobilurum Alni
Fol. *Menthae piperitae*
Rad. *Althaeae*
Herbae *Hyperici*
Fol. *Plantaginis*
Flor. *Helychrysi*
Fol. *Sennae* aa 20,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, настаивать 10 ч в термосе, процедить. Пить по 100 мл настоя 3 раза в день до еды.

Сбор 47

Аира корневище — 1, крушины кора — 3, мяты перечной листья — 2, крапивы двудомной листья — 2, одуванчика корень — 1, валерианы корень — 1.

Rp.: Rhiz. *Calami* 10,0
Cort. *Frangulae* 30,0
Fol. *Menthae piperitae*
Fol. *Urticae* 20,0
Rad. *Taraxaci*
Rad. *Valerianae* aa 10,0
M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, кипятить 3 мин, процедить. Пить по 100 мл отвара 2 раза в день утром и вечером.

Сборы, используемые при заболеваниях почек и мочевых путей (нефрит, пиелонефрит, пиелит, цистит)

Сбор 48 (по Н.Г. Ковалевой)

Толокнянки листья — 5, шалфея листья — 4, берёзы почки — 3, хвоща полевого трава — 2.

Rp.: Fol. *Uvae ursi* 50,0
Fol. *Salviae* 40,0
Gemme *Betulae* 30,0
Herbae *Eguiseti* 20,0
M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 400 мл кипятка, кипятить полминуты, настаивать 20 мин, процедить. Пить по 50 мл отвара 6 раз в день.

Сбор 49

Берёзы листья — 1, земляники листья — 1, бессмертника цветки — 2, кукурузные рыльца — 2, мать-и-

мачехи листья — 2, мяты перечной листья — 2, спорыша трава — 2, тысячелистника трава — 2, фасоли створки — 2, череды трава — 3, шиповника плоды — 3.

Rp.: Fol. Betulae 10,0

Fol. Fragariae 30,0

Flor. Helychrysi

Stigmatis Maydis

Fol. Farfarae

Fol. Menthae piperitae

Herbae Polygoni

Herbae Millefolii

Follicularum Phaseoli aa 20,0

Herbae Bidentis

Fruct. Rosae aa 30,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, кипятить 1 мин, настаивать 12 ч, процедить. Пить по 100 мл 3 раза в день.

Сбор 50

Толокнянки листья — 3, подорожника блошного листья — 3, зверобоя трава — 2, берёзы почки — 2, ромашки цветки — 2, шалфея листья — 1, хвоща полевого трава — 2.

Rp.: Fol. Uvae ursi

Fol. Plantaginis

Herbae Hyperici

Flor. Chamomillae aa 20,0

Fol. Salviae 10,0

Herbae Eguiseti 20,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, кипятить 1 мин, настаивать 20 мин, процедить. Пить по 100 мл отвара 3 раза в день в течение 4 мес. После месячного перерыва курс повторить.

Сбор 51

Василька цветки — 1, толокнянки листья — 2, берёзы почки — 1, вахты трёхлистной листья — 4.

Rp.: Flor. Cyani 10,0

Fol. Uvae ursi 20,0

Gemme Betulae 10,0

Fol. Trifolii fibrini 40,0

M.f.species

D.S. 2 чайные ложки смеси залить 200 мл кипятка, кипятить 10 мин, процедить. Пить по 100 мл 3 раза в день за 20 мин до еды.

Сбор 52

Боярышникацветки—1,донникатрава—3,душицятрава—4,дубакора—5, крапивы двудомной листья — 3, цветки липы — 2, мать-и-мачехи листья — 2, пустырника трава — 3, ромашки цветки — 2, сушеницы трава — 2, тысячелистника трава — 2, шиповника плоды — 3.

Rp.: Flor. Crataegi 10,0

Herbae Meliloti 30,0

Herbae Origani 40,0

Cort. Quercus 50,0

Fol. Urticae 30,0

Flor. Tiliae

Fol. Farfarae aa 20,0

Herbae Leonuri 30,0

Flor. Chamomillae

Herbae Gnaphalii

Herbae Millefolii aa 20,0

Fruct. Rosae 30,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, кипятить 1 мин, настаивать 12 ч, процедить. Пить по 100 мл 3 раза в день.

Сбор 53

Лаванды колосовидной трава — 1, смородины чёрной листья — 1, берёзы листья — 1, можжевельника плоды — 1, хмеля соплодия — 1, розы майской лепестки — 1, толокнянки листья — 2, брусники листья — 2, подорожника блошного листья — 2, крапивы двудомной листья — 3,

шиповника плоды — 4, земляники ягоды — 6, хвоща полевого трава — 6 (при остром воспалении — 3).

Rp.: Herbae Lavandulae

Fol. Ribis nigri

Fol. Betulae

Fruct. Juniperi

Sporobolus Lupuli

Flor. Rosae majalis aa 10,0

Fol. Uvae ursi

Fol. Vitis Idaeae

Fol. Plantaginis aa 20,0

Fol. Urticae 30,0

Fruct. Rosae 40,0

Fruct. Fragariae

Herbae Eguiseti aa 60,0

M.f.species

D.S. 6 г смеси залить 500 мл кипятка, настаивать 20 мин, процедить. Пить по 150 мл 3 раза в день за 30 мин до еды.

Сбор 54

Дуба кора — 2, земляники ягоды — 3, берёзы листья — 1, бузины чёрной цветки — 1, липы цветки — 1, рябины обыкновенной плоды — 1, фиалки трёхцветной листья — 1, шиповника плоды — 3.

Rp.: Cort. Quercus 20,0

Fruct. Fragariae

Fol. Betulae

Flor. Sambuci

Flor. Tiliae

Fruct. Sorbi

Fol. Viola Tricoloris aa 10,0

Fruct. Rosae 30,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, кипятить 1 мин, настаивать 12 ч, процедить. Пить по 100 мл 3 раза в день.

Сбор 55

Берёзы листья — 1, хвоща полевого трава — 1.

Rp.: Fol. Betulae

Herbae Eguiseti aa 50,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 400 мл кипятка, процедить. Настой выпить в 3 приёма в течение дня.

Сбор 56

Брусники листья — 2, толокнянки листья — 5, почечного чая трава — 3.

Rp.: Fol. Vitis Idaeae 20,0

Fol. Uvae ursi 50,0

Herbae Orthosiphoni 30,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, кипятить 1 мин, процедить. Пить по 50 мл отвара 3 раза в день за 30 мин до еды.

Сборы, используемые при сахарном диабете

Сбор 57

Фасоли створки — 5, черники листья — 5, овса солома резаная — 5, льна семена — 3, лопуха корень измельчённый — 2.

Rp.: Follicularum Phaseoli

Fol. Myrtilli

Fol. Avenae sativae aa 50,0

Sem. Lini 30,0

Rad. Arctii 20,0

M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 600 мл кипятка, кипятить 5 мин, настаивать 20 мин, процедить. Пить по 50 мл 6 раз в день 4–6 мес.

Сбор 58

Фасоли створки — 5, черники листья — 5, крапивы двудомной листья — 2, берёзы листья — 2, одуванчика корень — 2, зверобоя трава — 2, земляники листья — 2.

Rp.: Follicularum Phaseoli

Fol. Myrtilli aa 50,0

Fol. Urticae

Fol. Betulae

Rad. Taraxaci

Herbae Hyperici

Fol. Fragariae aa 20,0

M.f.species

D.S. 1 столовую ложку смеси залить 600 мл кипятка, кипятить 5 мин, настаивать 20 мин, процедить. Пить по 100 мл отвара 3–4 раза в день, длительно.

Сбор 59

Заманихи высокой корень — 1, хвоща полевого трава — 1, шиповника плоды — 1, череды трава — 1, девясила корень — 1, зверобоя тра-

ва — 1, ромашки цветки — 1, мяты перечной листья — 1, черники листья — 1.

Rp.: Rad. Echinopanax

Herbae Eguiseti

Fruct. Rosae

Herbae Bidentis

Rad. Inulae

Herbae Hyperici

Flor. Chamomillae

Fol. Menthae piperitae aa 10,0

Fol. Myrtilli 20,0

M.f.species

D.S. 2 столовые ложки смеси залить 500 мл кипятка, настаивать до охлаждения, процедить. Пить по 50–75 мл настоя 3 раза в день до еды.

Приложение 2

Эффективность некоторых методов медикаментозного прерывания беременности (по Christin-Maitre et al., 2000)

Названия препаратов, режим введения	Срок беременности	Завершённый аборт, %	Неполный аборт, %	Непрерывавшаяся беременность, %	Длительность кровянистых выделений	Кровотечение, %
Монотерапия простагландинами						
Гемепрост 1 мг каждые 6 ч в течение 3 сут	<56 дней	87	7	6	14 дней	0
Мизопростол 800 мкг через 48 ч в течение 3 сут	<70 дней	94	6	—	8 дней	—
Метотрексат + простагландин						
Метотрексат 50 мг/м ² + мизопростол 800 мкг через 7 дней	<63 дней	96	≈ 4	≈ 1	11 дней	0
Метотрексат 50 мг/м ² + мизопростол 800 мкг через 3 дня	<49 дней	89	1	7	12 дней	—
Метотрексат 50 мг/м ² + мизопростол 750 мкг через 4 дня	<49 дней	90	—	8	13 дней	4
Монотерапия метотрексатом						
Метотрексат 50 мг/м ² в/м	<49 дней	83	1	16	9 дней	—
Тамоксифен + простагландин						
Тамоксифен 20 мг в течение 4 дней + мизопростол 800 мкг	<56 дней	92	2	6	8 дней	1

Мифепристон + простагландин						
Мифепристон 600 мг + гемепрост 1 мг	<49 дней	97	2	<1	8 дней	<1
Мифепристон 600 мг + сульпростон 250 мкг	<49 дней	95	3	1	8 дней	<1
Мифепристон 200 мг + гемепрост 1 мг	<56 дней	94	4	<1	12 дней	—
Мифепристон 600 мг интравагинально + карбопрост 1 мг	<59 дней	91	5	4	12 дней	—
Мифепристон 600 мг + мизопростол 400 мкг	<49 дней	97	2	<1	9 дней	<1
Мифепристон 600 мг + мизопростол 400 мкг	50–56	83	8	4	15 дней	6
Мифепристон 600 мг + мизопростол 400 мкг	57–63	77	7	9	15 дней	4

Приложение 3

Образец бланка информированного согласия

Я, нижеподписавшаяся, подтверждаю, что приняла решение о прерывании беременности.

Я предупреждена, что не должна прибегать к аборту, если не уверена, что хочу прервать беременность.

Я знаю, что прерывание беременности может осуществляться как медикаментозным, так и хирургическим методом.

Я согласна прервать беременность медикаментозным методом с помощью препаратов мифепристон (Пенкрофтон) и мизопростол.

Я предупреждена, что в процессе медикаментозного аборта могут отмечаться побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, боли в низу живота, но все эти эффекты временные.

Я понимаю, что медикаментозный аборт сопровождается кровяными выделениями из половых путей, которые могут быть более сильными, чем во время обычной менструации.

Я знаю, что в 2–5% случаев медикаментозное прерывание беременности может быть неэффективным (остатки плодного яйца, прогрессирующая беременность, кровотечение) и в этой ситуации необходимо завершить аборт хирургическим способом.

Я знаю, что если я приму решение сохранить беременность в случае её прогрессирования после медикаментозного аборта, то существует риск для здоровья будущего ребёнка.

Я поняла, что:

- метод медикаментозного способа прерывания беременности включает приём трёх таблеток мифепристона, который спустя 36–48 ч обязательно должен сопровождаться назначением сокращающего матку препарата мизопростол (простагландин) под контролем врача или медсестры, и это будет осуществлено в медицинском центре;
- контрольное посещение врача через 10–14 дней после принятия мифепристона для оценки эффективности процедуры требуется обязательно.

Я прочитала и понимаю всё, о чём говорится в данном информированном согласии. На все свои вопросы я получила ответы. Я знаю, к какому врачу я могу обратиться в случае, если мне понадобится неотложная помощь.

_____ (ФИО полностью)

Подпись

Дата _____

Протокол медикаментозного прерывания беременности	
Пациентка (ФИО)	
Приняла Пенкрофтон (200 мг 3 таблетки)	
№ серии препарата	
Дата:	
Подпись врача:	Подпись пациентки:
Приняла мизопростол (200 мкг по схеме)	
№ серии препарата	
Дата:	
Подпись врача:	Подпись пациентки:

Приложение 4

Алгоритм консультирования женщин в связи с медикаментозным абортom

- Предложите женщине выбрать метод искусственного прерывания беременности — медикаментозный или хирургический.
- Обсудите различия между хирургическим и медикаментозным абортom:

Медикаментозный аборт	Хирургический аборт
Высокий процент успеха	Высокий процент успеха
Хирургическое вмешательство нужно в очень малом проценте всех случаев медикаментозного аборта	В очень малом проценте случаев необходимо повторное хирургическое опорожнение
Насильственные процедуры исключаются	Инвазивное оперативное вмешательство
Анальгетики	Обязательное обезболивание, включая вероятность общей анестезии
Серьёзные осложнения редки	Серьёзные осложнения редки, возможны сильное кровотечение, инфекция и ранения смежных органов
Требует двух визитов к врачу и более	Требует двух визитов к врачу и более
Время завершения варьирует от нескольких дней до недель	Время завершения предсказуемо
Процесс включает несколько этапов	Процесс включает один этап
У пациентки больше контроля	У врача больше контроля

- Если женщина выбрала медикаментозный аборт, удостоверьтесь, что этот метод пациентке подходит и может быть у неё применён.
- Убедитесь, что пациентка:
 - уверена в своём решении сделать аборт;
 - имеет соответствующий гестационный возраст;
 - может следовать лечебному протоколу;
 - хочет и готова придти на приём после аборта;
 - предупреждена и готова закончить процедуру аборта хирургическим путём, если понадобится;
 - имеет доступ к экстренной медицинской помощи.

- Затем объясните:
 - как и когда принимать мизопростол;
 - чего ждать во время изгнания плода.
- Опишите распространённые побочные эффекты:
 - вагинальное кровотечение, сопоставимое или более обильное по сравнению с обычными менструациями;
 - тянущие боли;
 - тошнота, рвота и/или диарея;
 - усталость;
 - объясните, что за исключением обильного кровотечения, все симптомы являются обычными и не должны продолжаться очень длительное время.
- Расскажите, как справляться с побочными эффектами.
- Объясните, в каких случаях пациентка должна экстренно обратиться к врачу:
 - сильная боль, не снимаемая анальгетиками;
 - если от кровотечения за час промокают две гигиенические прокладки максимального размера и это продолжается дольше 2 ч;
 - высокая температура тела, сохраняющаяся 6 ч или более.
- Подчеркните важность повторного визита.
- Предоставьте информацию для связи с ЛПУ в случае необходимости неотложной помощи (телефоны, адрес ЛПУ, фамилия врача).
- Проведите консультирование по контрацепции после аборта.
- Объясните, что фертильность восстанавливается в течение 11–14 дней после аборта.
- Убедитесь, что пациентка уходит из лечебного учреждения со следующим:
 - таблетками мизопростола (если выбрано его применение в домашних условиях);
 - с обезболивающим средством или рецептом на препарат;
 - с инструкциями, которые включают:
 - подробности о том, как и когда применять мизопростол (если выбрано его применение в домашних условиях);
 - описание побочных эффектов и как с ними справляться;
 - указания, как позвонить в лечебное учреждение;
 - дату и время следующего визита.

Приложение 5

Сроки начала использования контрацепции после медикаментозного аборта в I триместре беременности

Поскольку многие женщины возобновляют половую жизнь вскоре после неосложнённого аборта, а фертильность восстанавливается уже через 10 дней после индуцированного аборта в I триместре беременности, пациенткам нужно предлагать эффективные методы контрацепции, которые они могут начать использовать сразу после изгнания плодного яйца. В литературе приводятся доказательные данные, поддерживающие использование современных методов контрацепции после неосложнённого аборта, однако применение контрацепции после медикаментозного аборта всё ещё остаётся недостаточно изученной областью.

Представленные далее рекомендации по применению различных методов контрацепции после медикаментозного аборта базируются на результатах доступных клинических исследований, практическом опыте и на научных публикациях специалистов в данной области, а также на доказательных данных о применении контрацептивных методов после других видов аборт.

Гормональные методы контрацепции — комбинированные (эстроген и прогестаген) или чисто прогестиновые контрацептивы — можно начинать использовать в день приёма мизопростола (обычно на 3-й день комбинированного режима приёма мифепристона и мизопростола при медикаментозном абрте).

Гормонсодержащее влагалищное кольцо (выделяющее эстроген и прогестин) можно начинать использовать на следующий день после приёма мизопростола. Если у женщины в этот день всё ещё отмечаются обильные выделения, то кольцо может быть введено спустя 2—3 дня (рекомендации основаны на результатах клинических исследований). Данных о том, что длительные и обильные кровотечения после медикаментозного аборта снижают эффективность влагалищного кольца, нет.

Внутриматочные средства (ВМС) можно вводить в любое время после завершения медикаментозного аборта (т.е. после изгнания плодных оболочек), включая период до 48 ч после изгнания. Клиническую

эффективность медикаментозного аборта подтверждают с помощью УЗИ, теста на β -субъединицу ХГЧ или при гинекологическом бимануальном осмотре женщины в сочетании с оценкой кровопотери. Методы подтверждения могут варьировать в зависимости от клинических проявлений или рекомендаций системы здравоохранения. В случае отсрочки введения ВМС (например, если введение планируется при повторном визите через 3 нед), врач должен предложить женщине использовать временный метод контрацепции (например, гормональные методы контрацепции), если она планирует иметь сексуальные контакты.

Барьерные методы (презервативы, диафрагмы и шейные колпачки) и спермициды также могут использоваться при возобновлении сексуальной активности. Необходимо помнить о том, что указанные средства относят к малоэффективным методам контрацепции.

Женская добровольная хирургическая стерилизация может быть проведена после того, как женщина сделает самостоятельный свободный информированный выбор в пользу применения этого постоянного (необратимого) метода контрацепции.

Естественные методы планирования семьи, такие как календарный метод, ненадёжны и поэтому не должны применяться до тех пор, пока не восстановится регулярный менструальный цикл.

В случае если применение выбранного метода контрацепции планируется отложить (в т.ч. по медицинским показаниям), на это время следует использовать другой контрацептивный метод (например, презервативы).

Дополнительно женщинам, перенёвшим медикаментозный аборт, нужно знать следующее.

- Правильное и последовательное применение мужских или женских презервативов существенно снижает риск инфицирования ВИЧ и другими ИППП.
- Метод экстренной контрацепции может быть применён в случае неудачного использования выбранного метода контрацепции или после незащищённого полового акта. Женщины могут получить препараты для экстренной контрацепции или рецепт на их приобретение с подробной информацией об их правильном применении.

Сроки начала применения контрацепции после медикаментозного аборта, проведённого в I триместре беременности

Метод	Начало применения после медикаментозного аборта	Примечание
Гормональные методы: оральные контрацептивы, инъекционные контрацептивы, импланты, контрацептивный пластырь и контрацептивное влагалищное кольцо	Контрацептивное влагалищное кольцо — на следующий день после приёма мизопростола или, в случае обильного кровотечения, через 2–3 дня. Остальные средства — в день приёма мизопростола	В случае начала использования через 5 дней после приёма мизопростола или позже: <ul style="list-style-type: none"> • в течение следующей недели применения гормональных контрацептивов необходимо применение барьерных методов <i>либо</i> • необходимо применение другого гормонального метода до тех пор, пока не начнётся использование выбранного метода (например, нужно использовать КОК до тех пор, пока не будет установлен имплант)
ВМС (левоноргестрел-содержащие или медьсодержащие)	После полного изгнания плодных оболочек и подтверждения завершения медикаментозного аборта	Клинический опыт показывает, что введение ВМС сразу после медикаментозного аборта успешно даже при наличии утолщённого эндометрия. Если введение ВМС откладывается, то в этот период необходимо использовать гормональные средства контрацепции
Барьерные методы и спермициды	При возобновлении половой активности	Барьерные методы могут также использоваться в случае, когда применение какого-либо метода откладывается
Женская добровольная хирургическая стерилизация	После того как женщина примет самостоятельное свободное информированное решение	—
Естественные методы планирования семьи	После восстановления регулярного менструального цикла	До восстановления регулярного менструального цикла следует применять барьерные методы или воздержаться от сексуальных контактов

Сроки начала использования контрацепции после медикаментозного аборта в I триместре беременности

Приложение 6

Диссертационные исследования по проблеме ранних сроков беременности, выполненные на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов в 1998–2008 гг.

№	Диссертант	Тема диссертации	Научные руководители
1.	Хотайт Галина Ярославовна	Генетические аспекты задержки развития плода	Радзинский Виктор Евсеевич Иткес Александр Вениаминович
2.	Чередниченко Татьяна Сергеевна	Беременность и роды у женщин после искусственного прерывания первой беременности	Радзинский Виктор Евсеевич
3.	Духина Татьяна Александровна	Ультразвуковая доплерометрия в диагностике I триместра беременности	Радзинский Виктор Евсеевич
4.	Базовая Мира Юрьевна	Оптимизация диспансерного наблюдения в ранние сроки гестации женщин с отягощённым акушерским анамнезом	Демидова Елена Михайловна
5.	Кокашвили Хатуна Бежановна	Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности в ранние сроки беременности	Шарапова Ольга Викторовна Марачев Артур Георгиевич
6.	Ким Андрей Енычерович	Лизосомальная активность экстраэмбриональных образований при нормальной и осложнённой беременности	Радзинский Виктор Евсеевич Фролов Виктор Алексеевич
7.	Рампадарат Шиамлила	Некоторые генетические аспекты прогнозирования гестоза и исхода родов	Радзинский Виктор Евсеевич Иткес Александр Вениаминович
8.	Заякин Владислав Александрович	Плацентарное ложе матки при неразвивающейся беременности	Оразмурад Агамурад Акмамедович Ходорович Надежда Анатольевна

№	Диссертант	Тема диссертации	Научные руководители
9.	Ниязлиева Джахан Оразмураловна	Плацентарное ложе матки при нейроциркуляторной дистонии по гипо- и гипертоническому типу	Радзинский Виктор Евсеевич Гус Александр Иосифович
10.	Никитин Михаил Викторович	Особенности биоценозов и адгезии лактобактерий и <i>S. albicans</i> при физиологической и осложнённой гестозом беременности	Радзинский Виктор Евсеевич
11.	Сохова Залина Михайловна	Регуляция апоптоза в хорионе в ранние сроки беременности	Радзинский Виктор Евсеевич
12.	Прозоров Виталий Валерьевич	Клинико-морфологические особенности плацентарного ложа матки при различных видах гипертензионного синдрома	Радзинский Виктор Евсеевич
13.	Хахва Наталья Тенгизовна	Прогнозирование гестоза и задержки развития плода в ранние сроки беременности	Радзинский Виктор Евсеевич Морозов Сергей Георгиевич
14.	Апресян Сергей Владиславович	Репродуктивное здоровье пациенток после хирургического лечения трубной беременности	Радзинский Виктор Евсеевич
15.	Виноградская (Луценко) Юлия Борисовна	Компьютерная морфометрия клеток крови при физиологическом и патологическом течении беременности в ранние сроки	Радзинский Виктор Евсеевич Василенко Ирина Анатольевна
16.	Калмыкова Надежда Васильевна	Особенности беременности и родов при структурных и функциональных изменениях пуповины	Радзинский Виктор Евсеевич
17.	Коломиец Лаура Владимировна	Прогнозирование акушерских кровотечений в зависимости от аллельной принадлежности	Радзинский Виктор Евсеевич Иткес Александр Вениаминович
18.	Хубецова Майя Темболовна	Особенности плаценты и плацентарного ложа при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты	Радзинский Виктор Евсеевич Милованов Андрей Петрович
19.	Грон Екатерина Александровна	Генетические и психологические аспекты невынашивания беременности	Радзинский Виктор Евсеевич
20.	Мисник Виктория Викторовна	Генетические и иммунологические причины привычного невынашивания беременности	Радзинский Виктор Евсеевич

Диссертационные исследования по проблеме ранних сроков беременности, выполненные на кафедре акушерства...

№	Диссертант	Тема диссертации	Научные руководители
21.	Мачарашвили Эка Темуровна	Генетические и иммунологические аспекты задержки развития плода при недонашивании	Ордянц Ирина Михайловна
22.	Запертова Екатерина Юрьевна	Особенности экспрессии генов Th1-Th2 звеньев на ранних сроках беременности и их роль в привычном невынашивании у женщин с заболеваниями, передающимися половым путём	Радзинский Виктор Евсеевич
23.	Иванова Наталья Львовна	Роль плаценты и плацентарного ложа матки в генезе недонашивания беременности	Радзинский Виктор Евсеевич Милованов Андрей Петрович
24.	Рябцев Константин Михайлович	Гипербарическая оксигенация в комплексе профилактики и лечения ранней плацентарной недостаточности	Радзинский Виктор Евсеевич
25.	Трайкова Марина Олеговна	Ранняя диагностика нарушений эмбриональных структур	Ордянц Ирина Михайловна
26.	Читиашвилли Ливан	Нарушения фетоплацентарного гомеостаза во II триместре беременности	Ордянц Ирина Михайловна Милованов Андрей Петрович
27.	Борисенко Любовь Васильевна	Перинатальные аспекты табакокурения	Демидова Елена Михайловна
28.	Мустафа Мухамед Мухамед	Морфофункциональная характеристика экстраэмбриональных структур в I триместре физиологической беременности	Радзинский Виктор Евсеевич Милованов Андрей Петрович
29.	Топузидис Авраам Георгиевич	Профилактика осложнений гестации у женщин с самопроизвольным прерыванием первой беременности	Радзинский Виктор Евсеевич Ходорович Надежда Анатольевна
30.	Олферт Виктория Витальевна	Особенности плацентарного ложа и плаценты при доношенной беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в I триместре	Радзинский Виктор Евсеевич
31.	Климова Ольга Ивановна	Наследственные аспекты невынашивания беременности	Радзинский Виктор Евсеевич Иткес Александр Вениаминович

№	Диссертант	Тема диссертации	Научные руководители
32.	Финковский Аркадий Владимирович	Генетические и иммунологические аспекты плацентарной недостаточности в ранние сроки гестации	Ордянец Ирина Михайловна
33.	Крылова Юлия Викторовна	Прогнозирование развития плацентарной недостаточности по содержанию ряда регуляторных аутоантител в сыворотке крови беременных	Оразмурадов Агамурад Акмамедович Морозов Георгий Сергеевич
34.	Сашенко Андрей Иванович	Фетоплацентарная система при алкоголизме и табакокурении	Оразмурадов Агамурад Акмамедович
35.	Комарова Елена Евгеньевна	Состояние фетоплацентарной системы при употреблении психоактивных веществ (героин и алкоголь)	Оразмурадов Агамурад Акмамедович
36.	Мурашкин Владимир Владиленович	Молекулярные механизмы формирования задержки развития	Оразмурадов Агамурад Акмамедович Ходорович Надежда Анатольевна
36.	Широкова Светлана Вячеславовна	Характеристика влагалищного содержимого при различных экстрагенитальных заболеваниях беременных в ранние сроки гестации	Оразмурадов Агамурад Акмамедович Гигани Ольга Олеговна
37.	Юдочкина Ирина Владимировна	Резервы снижения перинатальной заболеваемости и смертности у первородящих старших возрастных групп	Оразмурадов Агамурад Акмамедович

Предметный указатель

D

Decidua

- basalis* 35, 38
- parietalis* 35

E

- ELI-P-тест 200, 319, 337
- куращие женщины 129

F

- FDA, классификация безопасности лекарств для беременных 163

N

- NK-клетки 33, 79

P

- pH влагалищный 238

A

- Аборт искусственный 331, 391
 - беременность после аборта 213
 - воспаление децидуальной оболочки после аборта 104
 - и повреждение эндометрия 359
 - этические аспекты 434
 - безопасный 393
 - и репродуктивное здоровье 394
 - медикаментозный 402
 - безопасность 409
 - консультирование 415, 425
 - критерии эффективности 421
 - методы 403
 - побочные эффекты 422
 - показание 412
 - приемлемость для женщин 411
 - противопоказания 412
 - протокол 416
 - технология метода 412
 - условия выполнения 411
 - эффективность 408
 - менструальный 396
 - мини 398
 - самопроизвольный 106
 - спонтанный 108
 - у первобеременных девочек и подростков 332
 - хирургический 398
- Агенезия *decidua capsularis* 122
 - Алкоголь и беременность 133

- Аллантоис 27, 47
- АМГФ 31
- Амнион 27, 45
- Амфетамины и беременность 155
- Анемия 214
 - и беременность 355
 - УЗИ при анемии 300
- Антибиотики и беременность 172
- Антидепрессанты и беременность 177
- Антикоагулянты и беременность 175
- Апоплексия яичника 202
- Апоптоз при имплантации 68
- Аспирин, польза при беременности 356

B

- Бальнеотерапия 373
- Белки плацентарные 82
- Беременность 432
 - внематочная 110, 195
 - и медикаментозный аборт 409
 - замершая 108
 - УЗИ-признаки 302
 - индуцированная 222
 - курение табака, влияние 124
 - нежелательная 391
 - неразвивающаяся 107, 288
 - и ELI-P-тест 320
 - УЗИ-признаки 302
 - после аборта 213
 - после апоплексии яичника 207
 - после внематочной беременности 199
 - после излечения бесплодия 221
 - после консервативной миомэктомии 209
 - после разрыва кисты яичника 207
 - при миоме матки 208
 - прогнозирование исходов по УЗИ 305
 - с абортивным исходом (МКБ-10) 107
 - шеечная 108
 - экстрамембранная 122
 - эктопическая 195
- Биоценоз влагалища и предгравидарная подготовка 333

коррекция 249, 335, 359
особенности при экстрагенитальных
заболеваниях 246

Б
Бластогенез 26
Бластомер 25
Бластопатии 111
 классификация 108
Бластоциста 26, 42
Брак бесплодный 219
Бромелайн 380
Бугорок яйценосный 22

В
Вагинит 252
 анаэробный 239
 атрофический 239
Вагиноз бактериальный 236, 239, 252
Вакуум-аспирация 398
Вакуум-кюретаж
 в амбулаторных условиях 402
Вирус папилломы человека 274
Витамин Е 356, 358, 363
Витаминотерапия 356, 363
Воды околоплодные 46
Воротник гальванический
 по Щербаку 370
Ворсины якорные 39
Выкидыш 106
 диагностика
 по уровню ПАМГ и ТБГ 307
 и ИЛ-6 315
 и лизосомальные ферменты 309
 и ФНО- α 315
 поздний 108
 УЗИ-признаки 307

Г
Гашиш и беременность 155
Гематома ретрохориальная 303
Гемоглобин 355
Гемотерапия квантовая 370
Гепатит вирусный 278
Героин и плод 152
Герпес генитальный 271
Гибель зародыша 108
Гипоплазия амниотической полости 108
Гликоделин 31
Гликозиды сердечные и беременность 175
Глобулин трофобластический 32, 82
Глюкокортикоиды и беременность 169
Гонадотропин хорионический 42

Группы риска нарушенного
течения беременности
в ранние сроки 343

Д

Действие
 тератогенное 159
 фетотоксическое 159
 эмбриотоксическое 159
Дефицит массы плода вследствие
алкоголизации беременной 139
Децидуит базальный 106
Диета для беременных
 белковая 354
 при анемии 361
 при болезнях печени
 и желчевыводящих путей 362
 при гастрите и язвенной болезни 362
 при гломерулонефрите 362
 при пороках сердца 361
 при ревматизме 361
 при хронических заболеваниях
 органов дыхания 362
Дисбиоз вагинальный 237
Диспансеризация в рамках
предгравидарной подготовки 344
Диэтилстильбэстрол, катастрофа 160

Ж

Жидкость
 амниальная 44
 амниотическая 46
 цервико-вагинальная 244

З

Заболевания
 гинекологические острые 195
 экстрагенитальные
 и беременность 331
 и гипоксия 357
Задержка развития плода
 при курении женщины 132
 у беременных с аборт
 в анамнезе 217
 УЗИ-признаки 289
Занос пузырный 120
Запоры у беременных 251, 365
 критерии римские 365
Зародыш 26
Зачатие 23
Здоровье репродуктивное
 женщин в России 330

Зигота 25

И

Иглорефлексотерапия 370

Имплантиция 29

 бластоцисты атипичная 109

 глубокая 108, 110

 поверхностная 108, 110

Инвазия

 вторая волна 37, 39

 первая волна 37, 39

Индуктотермия

 околопупочной области 370

Интегрины 32

Инфекция(и)

 ВИЧ 278

 герпетическая 359

 передаваемые половым путём 256

 хламидийная 258, 358

 цитомегаловирусная 359

 энтеровирусная латентная 359

Исследование ультразвуковое 288

К

Кайма щётчатая 41

Кандиданосительство бессимптомное 263

Кандидоз

 истинный 263

 вагинальный 262

Каротин β 356, 358, 363

Каротиноиды 356

Катепсин G 73

Кверцетин 379

Кислота

 ацетилсалициловая,

 польза при беременности 356, 357

 фолиевая 162, 363

Кисты эндометриозные 203

Клетки ключевые 238

Кокаин и плод 149

Колонны клеточные 39

Кольпит трихомонадный 239

Комплекс ADAM у плода 119

Комплекс гистосовместимости

 главный 53

Кондиломы экзофитные 276

Контаминация уреаплазменная

 мочеполовых путей 265

Коррекция биоценоза

 вагалища 249, 335, 359

Кровотечение II триместра

 беременности 107

Кровоток

 маточно-плацентарный 290

 УЗИ, доплерометрия 290

 плацентарный 290

Курение табака 124

 и задержка развития плода 132

 иммунные аспекты 129

 и плацентарная недостаточность 131

 пассивное 128

Кюветаж 398

Л

Лактобактерии 335

Ламинарии 399

Лекарственные препараты и плод 156

Лизосомы 66

Ложе плацентарное 35

ЛСД и беременность 155

М

Марихуана и беременность 155

Матка 15

Мембраны клеточные

 при беременности 64

Мешок

 желточный 46, 26

 аплазия 108

 гипоплазия 108

 кальцификация 108, 109

 УЗИ 289

 зародышевый

 пустой 108

 с гипоплазией эмбриобласта 109

 хориальный 45

Микоплазмоз 358

Микроабсцессы при

 хроническом эндометрите

 после аборта 105

Микроглобулин

 плацентарный α -1 84, 307

 фертильности α -2 31, 308

 эндометриальный

 плацентарный α -1 30

Мини-аборт 398

Миома матки 208

Многоводие 122

Н

Наркомания у беременных 144

Невынашивание беременности

 и лизосомальные ферменты 309

 психокоррекция 383

- Недостаточность
 плацентарная 318, 353
 и мембранные белки 354
 и состояние клеточных
 мембран 318
- Никотин 125
- Нормоценоз влагалища 239, 359
- О**
- Облучение
 ультрафиолетовое
 для беременных 369
- Обследование беременной 288
- Овоцит 20
- Овуляция 22
- Озон медицинский 341
- Оксигенация гипербарическая 357, 374
- Олигогидрамнион ранний 121
- Опиоиды и плод 150
- Оплодотворение
 экстракорпоральное 220
 и бактериальный вагиноз 239
 число переносимых
 эмбрионов 222
- Опухоли яичников 202
- Органы провизорные 47
- Ориентации эмбриобласта,
 нарушения 111
- Островки кровяные 46
- Очаги эритропоза 46
- П**
- Палочка и ламинирии 399
- Папилломатоз респираторный
 рецидивирующий 276
- Парадокс иммунный 79
- Период
 послеабортный 214
 развития критический 52
 тератогенный терминационный 53
- Перфорация матки 398
- Питание беременных
 рациональное 360
- Плазмаферез 335
- Плацента ранняя 47
- Плацентация 37
- Площадка
 матки 35
 имплантационная 35
- Подготовка
 предгравидарная 330
 при бесплодном браке 221
 при привычном невынашивании 337
 у женщин с сахарным диабетом 346
- Полигидрамнион ранний 122
- Пороки развития, этические аспекты 433
- Проантоцианиды 378
- Прогестерон 33
- Пролактин и миома матки 211
- Пронуклеус 25
- Протеин плацентарный 30
- Проток желточный 27
- Процианиды 378
- Психокоррекция при невынашивании
 беременности 383
- Р**
- Расположение эмбриона
 внеамниальное 108
- Реакция цепная
 лигазная 276
 полимеразная 276
- Роды преждевременные
 диагностика по уровню ПАМГ 307
 УЗИ-признаки 289
- Рутин 380
- С**
- Секрет влагалищный,
 состав у здоровых женщин 246
- Синдром
 антифосфолипидный 119, 321
 критерии диагностики 324
 внезапной смерти младенца 127
 дахтыльных расстройств
 у ребенка курящей матери 133
 Поттер 121
 фетальный алкогольный 136
- Синкарион 25
- Синцитиотрофобласт 41
- Система
 иммунная и беременность 76
 фетоплацентарная 15
- Сифилис 268
- Спайки амниальные 119
- Сперматогенез 18
- Средства
 антигипертензивные
 и беременность 164
 антигистаминные и беременность 170
 для коррекции биоценоза
 влагалища 252
 лекарственные

- и беременность 177
 классификация FDA 163
 нестероидные противовоспалительные и беременность 167
 противогрибковые и беременность 174
 противодиабетические и беременность 171
 противоионферционные и беременность 172
 противорвотные и беременность 176
 противосудорожные и беременность 176
 седативные и беременность 176
 снотворные и беременность 176
- Стадия(и)
 пресомитные 47
 сомитные 47
- Структуры экстраэмбриональные 44
- Т**
 Табакокурение 124, 333
 Талидомид, катастрофа 156
 Тело жёлтое 23
 Терапия антенатальная 353
 Тест
 ELI-P 79, 200, 319, 337
 курящие женщины 129
 аминный 238, 288
 Токсикоз ранний и ИРТ 372
 Токсикомания и беременность 155
 Токсоплазмоз 358
 Трансмиграция овоцита 197
 Трихомоноз 257
 Тяжи Симонара 119
 Угроза прерывания беременности и ИРТ 371
 после аборта 214
 УЗИ-признаки 299
- У**
 Упражнения физические для беременных 366
 Уреаплазмы 265
 УФО-терапия 369
- Ф**
 Фактор(ы)
 дифференцировки и морфогенеза 76
 прогестерон-индуцированный блокирующий 33
 роста
- белок-связывающий 30
 инсулиноподобный-1 30
- Ферменты**
 лизосомальные 74, 309, 355
- Физкультура для беременных** 366
- Фитоантибиотики** 250
- Фитотерапия осложнений при беременности** 375
- Флавоноиды** 378
- Фолликулы** 21
- Х**
 Хорион 45
 ветвистый 51
 гладкий 51
 истинный 27
 первичный 27
 УЗИ 290
- Ц**
 Цервицит 242, 252
 хронический 276
- Цитокины** 34
- Щ**
 Щит цитотрофобластический 35
- Э**
 Электроанальгезия 370
 Электрорелаксация матки 370
 Электрофорез сульфата магния 370
 Эмбриобласт 26
 Эмбриогенез 47
 Эмбрион 289
 Эндометрит
 персистирующий 335
 хронический 394
 очаговый 105
 Эндочервицит 241
 Эпибластула 26
- Эффект(ы)**
 побочные при медикаментозном аборте 422
 тератогенные средств для медикаментозного аборта 410
 фетальный алкогольный 137
- Эякулят** 18
- Я**
 Яйцеклетка 22
 Яйцо плодное, УЗИ 289
 Яичники 20

Оглавление

Предисловие ко 2-му изданию. Ранняя беременность. Философия и политика. Эволюция знаний. Реалии и перспективы	3
Предисловие к первому изданию	10
Список сокращений	13
Авторский коллектив	14
Глава I. Эмбриогенез. Физиология плода и экстраэмбриональной системы	15
Матка	15
Половые клетки	15
Мужские половые клетки	15
Женские половые клетки	20
Морфофункциональные изменения эмбриона и его микроокружения.	42
Экстраэмбриональные структуры и их функциональное значение	44
Становление экстраэмбриального целома, амниотической полости и плаценты	47
Критические периоды развития.	52
Факторы, обеспечивающие развитие нормальной беременности	53
Генетические детерминанты осложнений беременности	53
Интегрины и имплантация	56
Состояние клеточных мембран при беременности.	64
Состояние энзимного гомеостаза при беременности.	66
Роль иммунной системы в развитии беременности	76
Белокпродуцирующая функция хориона/плаценты.	82
Резюме	85
Литература	87
Глава II. Морфофункциональные особенности хориона/плаценты и хориального/плацентарного ложа матки при физиологически протекающей беременности и её осложнениях в ранние сроки.	95
Структура эндометрия.	95
Инвазия цитотрофобласта, первые маточно-плацентарные артерии.	101
Морфологическая верификация париетального и базального эндометрита.	104

Морфологические особенности хориального/плацентарного ложа матки при ранних осложнениях беременности	106
Резюме	122
Литература	123
Глава III. Влияние вредных факторов на эмбрион и плод	124
Табакокурение	124
Влияние никотина на беременность	125
Влияние табакокурения на плод и новорождённого.	127
Иммунные аспекты курения.	129
Нарушение микроэлементного состава	130
Курение и плацентарная недостаточность	131
Алкоголь	133
Наркотики	144
Влияние наркотиков на плод	149
Влияние лекарственных препаратов на плод	156
Влияние на плод отдельных групп препаратов, принимаемых во время беременности	164
Антигипертензивные препараты	164
Противовоспалительные препараты.	167
Антигистаминные препараты.	170
Противодиабетические средства.	171
Противоинфекционные средства.	172
Другие группы.	175
Резюме	187
Литература	188
Глава IV. Особенности ранней беременности у женщин с гинекологическими заболеваниями и после ЭКО	195
Внематочная беременность	195
Заболевания яичников	202
Миома матки.	208
Беременность после искусственного аборта	213
Бесплодие в браке	219
Экстракорпоральное оплодотворение	220
Восстановление фертильности после излечения бесплодия в браке.	223
Резюме	225
Литература	226
Глава V. Иммунные и микробиологические особенности организма в ранние сроки беременности. Инфекции, передаваемые половым путём. Бактериальный вагиноз	231
Механизмы поддержания постоянства биоценоза половых органов.	231

Бактериальный вагиноз, вагинит, эндоцервицит	236
Инфекции, передаваемые половым путём.	256
Трихомониаз	257
Хламидийная инфекция	258
Вагинальный кандидоз	262
Уреамикоплазменная контаминация уrogenитального тракта	266
Сифилис	269
Генитальный герпес	271
Вирус папилломы человека.	274
Вирусный гепатит С и ВИЧ-инфекция	278
Резюме	283
Литература	283

Глава VI. Методы оценки состояния фетоплацентарной системы в ранние сроки гестации	288
Методы объективного обследования	288
Ультразвуковая диагностика. Особенности становления маточно-плацентарного кровотока	288
Прогностическая значимость определения эндометриального белка ПАМГ и плацентарного протеина ТБГ	307
Прогностическая значимость определения активности лизосомальных ферментов	309
Состояние клеточных мембран при ранних осложнениях беременности	318
Значение определения иммунного статуса методом ELI-P-теста	319
Диагностика антифосфолипидного синдрома.	321
Резюме	326
Литература	327

Глава VII. Возможности предгравидарной подготовки	330
Группы риска нарушенного течения беременности в ранние сроки.	343
Предгравидарная подготовка женщин, страдающих сахарным диабетом	346
Резюме	349
Литература	350

Глава VIII. Перспективные пути коррекции нарушений фетоплацентарного гомеостаза в ранние сроки беременности	353
Методы оздоровления в ранние сроки беременных, отнесённых к группе риска гестационных нарушений	360

Рациональное питание	360
Витаминотерапия	363
Регуляция деятельности желудочно-кишечного тракта	365
Физические факторы	366
Ультрафиолетовое облучение	370
Иглорефлексотерапия	371
Бальнеотерапия	374
Гипербарическая оксигенация	374
Принципы фитотерапии осложнений ранней беременности	376
Психокоррекция	383
Резюме	386
Литература	388

Глава IX. Прерывание беременности в ранние сроки.

Безопасный аборт	391
Аборт и репродуктивное здоровье	394
Хирургические методы прерывания беременности на ранних сроках	398
Медикаментозные методы прерывания беременности на ранних сроках	402
Методы медикаментозного аборта	403
Медикаментозный аборт с применением мифепристона в сочетании с простагландинами	407
Медицинская документация	414
Особенности консультирования женщин, выбравших медикаментозное прерывание беременности, до аборта	415
Преимущества медикаментозного прерывания беременности на ранних сроках с помощью мифепристона и мизопростола	426
Резюме	427
Литература	428

Глава X. Этические проблемы, связанные с беременностью ранних сроков

Рекомендации по этическим вопросам в акушерстве и гинекологии Комитета международной федерации акушеров и гинекологов по этическим вопросам репродукции и здоровья женщин	431
	432

Приложения	444
Приложение 1. Указатель лекарственных растений и сборов из них по состояниям, заболеваниям и синдромам в ранние сроки беременности	444
Приложение 2. Эффективность некоторых методов медикаментозного прерывания беременности (по Christin-Maitre et al., 2000)	457
Приложение 3. Образец бланка информированного согласия	459
Приложение 4. Алгоритм консультирования женщин в связи с медикаментозным абортом	461
Приложение 5. Сроки начала использования контрацепции после медикаментозного аборта в I триместре беременности	463
Приложение 6. Диссертационные исследования по проблеме ранних сроков беременности, выполненные на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов в 1998–2008 гг.	466
Предметный указатель	470